

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Directeur : Prof. GEORGES BICKEL

TUBERCULOSE PULMONAIRE ACTH ET CORTISONE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE ZUMSTEIN

DE BALTSCHIEDER (VALAIS)

THÈSE N° 2261

GENÈVE

IMPRIMERIE A. MAYOR

1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Directeur : Prof. GEORGES BICKEL

TUBERCULOSE PULMONAIRE ACTH ET CORTISONE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE ZUMSTEIN

DE BALTSCHIEDER (VALAIS)

THÈSE N° 2261

GENÈVE

IMPRIMERIE A. MAYOR

1954

La Faculté de médecine, sur le préavis de
Monsieur le professeur G. BICKEL, autorise l'impres-
sion de la présente thèse, sans prétendre par là
émettre d'opinion sur les propositions qui y sont
énoncées.

GENÈVE, le 23 juin 1954.

Le doyen:

Fernand CHATILLON.



Thèse N° 2261.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

Nous prions notre maître, le professeur
Georges BICKEL, qui nous a accueilli dans sa
clinique et nous a permis de mener à bien ce
travail, de trouver ici l'expression de nos senti-
ments respectueux et de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Il y a actuellement près de cinq ans que l'ACTH et la cortisone ont été introduites dans l'arsenal thérapeutique, et le champ de leurs applications en clinique s'est considérablement élargi. Il était naturel que la tuberculose, devant le succès relatif de la streptomycinothérapie seule ou associée à la chimiothérapie, fût intégrée dans le domaine des recherches expérimentales en vue de déterminer à son endroit les indications et les contre-indications de l'hormonothérapie sur le plan pratique.

La découverte d'effets biologiques variés sur la physiologie corporelle a provoqué des investigations poussées concernant les facteurs qui paraissent le plus en jeu dans la résistance au bacille de Koch. Dès 1940, PERLA attribue à l'hormone cortico-surrénalienne une grande valeur dans le traitement des infections graves, valeur démontrée par son action protectrice contre le collapsus cardio-vasculaire, par une diminution des signes de toxicose et de la tendance aux complications, par une convalescence écourtée et enfin par le sentiment de bien-être que les malades ont coutume de signaler. Il n'est pas aisé d'évaluer quantitativement et qualitativement cette influence. Et cependant la clinique nous en fournit la preuve presque quotidienne. On connaît la sensibilité particulièrement accusée des addisoniens à l'action des agents chimiques, physiques et bactériens, qui peuvent succomber à une infection guérissable dans les conditions normales. Or la résistance de ces mêmes patients est complètement restaurée non seulement par la cortisone mais aussi par d'autres cortico-stéroïdes surrénaliens (LEWIS). L'exposition à un stress augmente l'activité de la cortico-surrénale et, par réaction, celle de l'hypophyse. Soumettant des rats à différents stress, SAYERS conclut que «l'hypophyse antérieure élabore l'ACTH en quantité inversement proportionnelle à la concentration des hormones corticosurrénaliennes dans les humeurs et en accord avec les besoins des cellules du tissu périphérique en stéroïdes corticaux».

Quelles sont en définitive les modifications biochimiques et histologiques attribuées à l'ACTH et à la cortisone, qui seraient susceptibles de jouer un rôle dans la maladie en général et dans la tuberculose en particulier?

CHAPITRE I.

MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES

I. ACTION LYMPHOCYTOLYTIQUE

Les auteurs américains considèrent volontiers le tissu lymphoïde comme le siège de production des anticorps. La synthèse de ceux-ci serait réalisée par les lymphocytes et, sous l'action de l'ACTH et de la cortisone, il y aurait une libération des anticorps. Si l'hypothèse est exacte, la libération sera proportionnelle à la lymphopénie consécutive à l'administration de ces hormones.

CHASE constate que l'injection de différents antigènes est suivie d'une élévation du taux d'anticorps plus marquée chez l'animal recevant l'extract cortico-surrénalien que chez l'animal de contrôle. Chez la souris, l'administration d'une dose de cortisone 50 fois supérieure à la dose normale correspondante chez l'homme provoque, à des degrés divers, l'atrophie du thymus, de la rate, de la cortico-surrénale, des glandes salivaires, de l'hypophyse, du tissu adipeux, des testicules, des ovaires, de la prostate, des vésicules séminales et du foie; une lymphopénie est également présente. ANTROPOL y voit un épuisement des mécanismes protecteurs et de la formation des anticorps. Au cours d'examen histologiques répétés, RINGERTZ note que l'altération des lymphocytes (pynose, désintégration) au niveau du thymus de souris ou de rats recevant une injection intramusculaire de 1 mg d'acétate de cortisone est à son acmé au bout de 24 heures et que leur disparition est totale au troisième jour. La corticale seule manifeste cette atteinte tandis que la médullaire ne présente qu'une augmentation des gros lymphocytes et des figures de mitose. La réduction du volume du tissu lymphoïde et de la densité des lymphocytes est encore objectivée par l'étude microscopique de la rate de lapins par WINBLAD. Cet auteur insiste sur la prépondérance de l'action, au reste similaire, de la cortisone sur celle de l'ACTH.

S'il est plausible d'admettre que l'ACTH et la cortisone peuvent modifier, chez l'animal de laboratoire, le volume et la structure du tissu lymphoïde, il n'est pas prouvé que l'influence de ces hormones

s'exerce également sur la fonction de ce tissu dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution de la production des anticorps. Les recherches poursuivies sur l'animal d'expérience avec fonction cortico-surrénalienne intacte ou après surrénalectomie, sur l'être humain à fonction cortico-surrénalienne normale ou insuffisante, ont donné naissance à des rapports contradictoires sur la question des anticorps. Une telle diversité dans les résultats et les tentatives d'interprétation aurait dû trouver une explication en tenant compte des principaux éléments en jeu :

1. hormones (dose, mode, début et durée d'administration);
2. individu ou animal choisi (possibilité de réactions différentes suivant l'espèce, la résistance, l'âge et le sexe);
3. facteurs admis comme antigènes;
4. méthodes variées pour la mesure des anticorps.

Quelques exemples suffiront à prouver que ces éléments sont incapables de nous apporter une solution. Ainsi EISEN estime que l'activité cortico-surrénalienne n'est pas essentielle à la fabrication d'anticorps et de gamma-globulines puisque leur concentration est identique chez le rat surrénalectomisé soumis à des injections d'antigène avec ou sans extrait cortico-surrénalien. Sur les chats et les lapins, les recherches de THATCHER aboutissent aux mêmes conclusions: les animaux surrénalectomisés sous protection d'acétate de désoxycorticostérone fabriquent autant d'anticorps que les animaux de contrôle, et l'administration d'une dose unique et forte d'extraits de la cortico-surrénale ne modifie pas le taux d'anticorps déjà constitué. Enfin, il n'existe pas de corrélation démontrable entre le pourcentage des lymphocytes circulants et le titre des anticorps.

A l'opposé, DOUGHERTY et HILLS soutiennent que la baisse des lymphocytes est conditionnée par la fonction saine de la cortico-surrénale, quelle que soit l'hormone utilisée, ACTH ou cortisone. Il est intéressant de noter que ces auteurs et, plus tard, HAIN constatent que la chute des anticorps n'est que transitoire et qu'à plus ou moins brève échéance leur taux revient à la normale (ACTH) ou atteint des valeurs plus élevées après arrêt du traitement (cortisone).

La disparition d'une protéine anticorps administrée passivement à des lapins est uniforme, que cet animal soit traité ou non à la cortisone (FISCHEL). D'autres auteurs, dont STOLLERMAN, HARRIS, GERMUTH, ont pu confirmer cette notion et prouver expérimentalement que la cortisone n'interfère pas avec le transfert passif des anticorps et n'inhibe pas l'hypersensibilité résultant de l'union antigène-anticorps dans la peau. L'hypothèse de McKEOWN et de FAGRAEUS est donc fortement battue en brèche; cette hypothèse supposait une interférence des hormones avec la production d'anticorps, ou avec l'union antigène-anticorps ou avec la sensibilité tissulaire.

Chez l'homme, HERBERT ne trouve pas de preuve que la destruction des lymphocytes, malgré la lymphopénie, soit suivie d'une libération accrue des anticorps par action de doses variées d'ACTH (40 à 420 mg) en administration unique ou fractionnée. Le principe même de la destruction des lymphocytes est mis en doute puisque l'auteur n'a pas découvert de formes immatures à la lecture de l'hémo-gramme. KASS et FINLAND dosent les anticorps sans remarquer d'indication nette en faveur d'une accélération ou d'un retard de la décharge chez des patients atteints de pneumonie.

En 1948 déjà, VALENTINE, analysant le concept du contrôle hypophyso-cortico-surrénalien de la structure et de la fonction du tissu lymphoïde, pensait que les diverses modifications signalées après augmentation ou diminution de l'hormone ne représentaient pas nécessairement le mécanisme par lequel ces facteurs étaient réglés et maintenus dans les limites physiologiques. Pour conclure, rappelons que, lors de l'étude de l'action de la cortisone et de l'ACTH sur le cobaye et le lapin non tuberculisés, PIERRE-BOURGEOIS a noté d'importantes altérations histologiques dans les poumons, le foie, la rate et les surrénales. Les doses d'hormones étaient comparables à celles utilisées en thérapeutique humaine. Cette constatation n'est pas isolée puisque BERLIN a souligné, dans des conditions à peu près identiques, la fréquence de la mort spontanée chez des souris normales traitées à la cortisone avec découverte, à l'autopsie, de zones de nécrose focale dans les viscères.

De telles modifications sont certainement susceptibles de troubler maintes recherches de laboratoire, fort délicates en elles-mêmes, et de discréditer les résultats obtenus avec des doses d'hormones plusieurs fois supérieures à la normale. En accord avec de nombreux auteurs (EISEN, HERBERT, HILLS, KASS, MIRICK, SAUNDERS, THORN) il n'y a donc pas de preuve certaine de l'action de ces hormones sur la formation et le titre des anticorps circulants.

II. ACTION SUR L'INFLAMMATION

A) *Action antifibroblastique.*

Lors d'hypersurréalisme, une dépression de certains tissus mésenchymateux et particulièrement du tissu conjonctif a été signalée par RAGAN. La clinique elle-même semble en fournir une preuve évidente dans le syndrome de Cushing, qui s'accompagne volontiers d'une difficulté à la cicatrisation. Qu'il s'agisse d'une hyperproduction hormonale hypophysaire ou cortico-surrénalienne morbide ou provoquée au cours d'expériences ou de traitements, le même syndrome peut être réalisé. Par voie de conséquence, il est logique de supposer que l'ACTH et

la cortisone ont une action antifibroblastique ou inhibitrice sur la production du tissu de granulation.

Des recherches histologiques effectuées immédiatement après l'intervention (blessures superficielles de l'oreille du lapin), puis au cinquième et au huitième jour, montrent que l'administration de larges doses de cortisone provoque une inhibition du développement de tous les éléments du tissu conjonctif. Chez le rat, cependant, pas d'effets semblables. Chez la souris, SPAIN confirme les résultats obtenus chez le lapin et est frappé par l'absence presque complète d'exsudat et de fibrine, la faible néoformation capillaire, par l'indigence de la prolifération fibroblastique et la déficience en substance fondamentale. Chez l'homme également, l'existence d'une activité fibrolytique de l'ACTH et de la cortisone a été souvent invoquée pour expliquer leur effet bénéfique sur l'arthrite rhumatoïdale et les résultats désastreux dans la tuberculose pulmonaire. Mais la rémission produite dans l'arthrite rhumatoïdale est immédiatement suivie d'une rechute à l'arrêt du traitement; ce fait pourrait être dû à l'absence d'action fibrolytique sur le tissu de granulation préexistant. Que vaut l'hypothèse? L'examen histologique de lésions soumises ou non à un traitement cortisonique ne décèle aucune différence marquante dans la composition des tissus ni de preuve d'une lyse tissulaire. Sur ce point, l'opinion de BANGHAM est plus nuancée et l'auteur admet une différence plutôt quantitative que qualitative.

L'introduction de poussière de quartz dans la cavité péritonéale de souris, de rats, de lapins et de cobayes permet d'étudier la fibrose réactionnelle sous l'effet d'un traitement à la cortisone. Les résultats enregistrés sont parfois critiquables; en effet, le dosage quotidien peut être si mal toléré qu'on a pu constater la mort de toutes les souris dans les 17 jours qui ont suivi le début de l'expérience tandis que les animaux de contrôle ne montraient aucun signe morbide. Utilisant le même procédé avec des doses réduites de cortisone (0,4 mg au lieu de 2,5 mg) encore bien supérieures à celles prescrites chez l'homme, CURRAN remarque une diminution de la réaction fibroblastique, mais aucun effet sur des foyers silicotiques déjà constitués. L'évolution ultérieure de ceux-ci ne serait que retardée par l'administration journalière de 20 mg de cortisone (MAGAREY). Chez les rats, le système adhérentiel créé par une péritonite au talc n'est nullement influencé par l'ACTH (DUCOMMUN). Enfin, *in vitro*, la croissance et la migration des fibroblastes sont inhibées par la cortisone (MANCINI, BARBER).

La transposition et l'application de ces données sur le plan de la tuberculose en clinique devrait nous éviter toute surprise désagréable dans ce domaine. Or, admettre une action antifibroblastique de l'ACTH et de la cortisone sur des lésions fraîches seulement, c'est reconnaître une telle action inhibitrice sur le granulome tuberculeux en voie de formation et la rejeter lorsque le granulome est en pleine phase de

maturation. C'est aussi méconnaître les cas maintes fois signalés dans la littérature d'aggravation survenue pendant l'hormonothérapie, aggravation qui serait due à la réactivation d'un processus tuberculeux latent ou à l'accélération évolutive de processus actifs. La distinction entre processus latent et processus actif est justifiée et utile aux points de vue clinique, radiologique et bactériologique. Elle a beaucoup moins de valeur pour l'anatomo-pathologiste qui est appelé à découvrir dans certaines formes cliniquement cicatrisées depuis de longues années un tissu où l'inflammation voisine avec la sclérose. C'est à partir de semblables lésions que pourrait se faire la réactivation d'un processus latent. L'opposition que nous avons crû déceler entre l'expérimentation et la clinique ne serait donc qu'apparente.

B) Action phagocytaire.

L'étude de la phagocytose sous l'influence de l'ACTH et de la cortisone se heurte aux mêmes difficultés d'interprétation. THORN a sur ce sujet une opinion généralement opposée à celle qui est défendue par la plupart des auteurs. Pour lui, l'action phagocytaire est augmentée lors de stress et d'administration d'ACTH, pour autant que la fonction cortico-surrénalienne soit intacte. Une expérience de LURIE s'inscrit en faveur de cette hypothèse: chez des lapins soumis à un traitement cortisonique, la phagocytose des particules d'une encre injectée par voie intraveineuse est fortement accélérée. SPAIN introduit des particules de charbon dans la cavité péritonéale de souris et découvre, à l'autopsie, que les particules recouvrent diffusément et le péritoine et la surface des organes viscéraux chez l'animal traité par la cortisone; chez l'animal de contrôle, ces particules ne sont presque plus décelables. Le retard de l'action phagocytaire des macrophages paraît évident et explicable ou par diminution de l'activité cellulaire et déplétion du nombre absolu des cellules ou par stimulation d'une activité anti-hyaluronidase (SEIFTER).

Chez la souris traitée à la cortisone pour lymphadénite streptococcique et pneumonie, GLASER constate également l'apparition tardive des leucocytes neutrophiles au niveau des lésions. L'hormone interfère donc avec la phagocytose des bactéries et les défenses naturelles. Mais ici encore, elle serait sans action sur la phagocytose déjà amorcée. A l'instar de la souris, la réponse du cobaye à l'infection cutanée par des champignons, virus et bactéries, est défavorablement influencée par l'administration de cortisone. Dans la plupart des cas, particulièrement lors de la réinfection, les lésions ont un caractère beaucoup plus grave. Interférence avec le rôle joué par les fibroblastes et les cellules de l'endothélium capillaire ou interférence avec l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales (KLIGMAN)?

En présence de bactériémie, provoquée par des organismes généralement considérés comme hôtes normaux de l'intestin, et de nécrose

focale des viscères, BERLIN conclut à une baisse de la résistance de l'hôte à l'infection et à une inhibition de l'activité phagocytaire des leucocytes neutrophiles. *In vitro*, des polynucléaires obtenus par ponction d'un exsudat péritonéal de cobaye et mis en suspension dans un plasma de cobayes traités préalablement ou non par la cortisone à haute dose (1 mg pour 30 g de poids d'animal) voient leur chimiotactisme complètement supprimé pour des grains d'amidon de pomme de terre (BARBER). L'activité phagocytaire des leucocytes neutrophiles de 9 patients sur 10 est nulle en présence de sérum antipneumococcique de lapin et de pneumocoques virulents du même type, tandis qu'elle augmente chez l'un d'eux capable de fabriquer des anticorps spécifiques. Ces leucocytes ont été prélevés pendant l'administration de cortisone ou d'ACTH (CREPEA).

Sur le plan de la tuberculose, la solution paraît encore moins univoque si l'hypothèse émise par MARTIN se révèle exacte, hypothèse selon laquelle la migration des leucocytes polynucléaires est inhibée par les bacilles de Koch virulents, pathogènes pour une espèce d'animal donné, mais non modifiée par la forme avirulente.

C) Action sur la perméabilité vasculaire.

La relation discutée entre l'inflammation et l'état vasculaire est peut-être susceptible de connaître une nouvelle orientation depuis que la détermination des modifications suscitées par les hormones a fait l'objet de recherches importantes. L'inflammation allergique ou traumatique produite expérimentalement chez des animaux surrénalectomisés est inhibée par la cortisone (DOUGHERTY). Chez le rat normal (SCHILLER), chez la souris (SPAIN) et le lapin (DELAUNAY), l'ACTH et la cortisone diminuent la perméabilité capillaire. SEIFTER, BENDITT, CORPER et TAUBENHAUS ont tous signalé l'effet inhibiteur sur l'augmentation de la perméabilité vasculaire; ces auteurs suggèrent qu'il existe un état intermédiaire entre les hormones et leur action sur le tissu conjonctif.

Lors de l'étude des manifestations de la maladie sérique sur le lapin (*ear chamber technique*), EBERT remarque une réduction quantitative de ces manifestations sous l'action de la cortisone: nette régression du degré de la lésion vasculaire, maintien du tonus vasculaire, rétractilité apparemment normale de l'endothélium et, par voie de conséquence, diminution de la diapédèse leucocytaire et de l'accumulation d'exsudat. Il s'agit d'un effet non spécifique plutôt que d'une action inhibitrice sur la formation des anticorps ou sur l'union antigène-anticorps.

SEIFTER, sur le lapin, GIAN SIRACUSA, chez l'homme, ont décrit, le premier une diminution de la perméabilité de la membrane synoviale articulaire par les extraits cortico-surréaliens, le second une

régression de tous les signes de la synovite de l'arthrite rhumatismale tels qu'hypertrophie, hyperplasie, infiltration lymphocytaire, œdème et fibrose par l'ACTH. L'hormone ne guérit pas la maladie, mais elle en modifie promptement les manifestations d'activité.

Dans les lésions secondaires à l'action d'agents physiques, la diapédèse, l'hémorragie et l'œdème sont moins intenses en présence de cortisone par réduction de la perméabilité vasculaire. En ce qui concerne l'hyperhémie et l'infiltration leucocytaire, l'effet est moins accusé (MOON). L'injection sous-cutanée d'une suspension aqueuse de quartz permet à POLEMAN de noter que l'extension et la quantité des infiltrats cellulaires et des couches prolifératives du tissu conjonctif sont fortement diminuées. Cette action de la cortisone ne diffère pas de celle rencontrée par COSTE, qui observe une faible néoformation vasculaire, la disposition en couches minces des macrophages et des fibroblastes, la rareté de la néogenèse des fibres du collagène, ou par SPAIN qui constate non seulement la suppression de l'inflammation mais encore une réponse défectueuse du tissu de granulation. La réaction polynucléaire secondaire à la mise en contact d'une huile minérale stérile avec le péritoine est également atténuée (CUMMINGS).

Le processus inflammatoire d'origine microbienne (staphylocoques) n'échappe pas à la règle (LICHTWITZ); il existe une inhibition totale des fibroblastes, partielle des histiocytes, et une réduction de la vascularisation.

Des résultats discordants n'ont pas manqué d'apparaître. Ainsi, pour POLICARD, l'ACTH ralentit la formation du tissu fibreux réactionnel et favorise la dissémination de l'agent dans l'organisme en diminuant la quantité de tissu fibreux, en appauvrissant les ganglions lymphatiques de leurs éléments cellulaires. L'activité anti-hyaluronidase est confirmée, mais, en opposition avec les constatations de maints auteurs, le pouvoir phagocytaire des histiocytes est amplifié. Chez des cobayes tuberculisés et traités par la cortisone et l'ACTH avec ou sans streptomycine, PIERRE-BOURGEOIS a pu mettre en évidence des lésions imputables aux seules hormones, sans que n'interviennent ni la toxi-infection tuberculeuse ni la streptomycine. En effet ces lésions se voient également chez les cobayes et les lapins normaux. Les doses utilisées sont comparables à celles qui sont administrées chez l'homme, ce qui ne fut pas toujours le cas dans les expériences antérieures. Les constatations de PIERRE-BOURGEOIS, au niveau du poumon, méritent d'être relevées du fait de leur constance: sous ACTH, lésions d'alvéolite œdémateuse avec vasodilatation capillaire et même aspect d'alvéolite hémorragique et macrophagique; sous cortisone, un seul poumon fut trouvé normal et les autres, en plus des lésions déjà citées, présentaient un aspect de pneumonie réticulée hypertrophique, quelques vaisseaux entourés d'un manchon de cellules lymphocytaires et histiocytaires.

L'abondance des observations prouve suffisamment la difficulté d'une synthèse et l'absence d'une interprétation satisfaisante. SHAPIRO refuse l'explication de l'influence hormonale par un trouble du métabolisme des protéines ou par un effet sur la vasomotricité vasculaire.

III. ACTION PROTECTRICE CONTRE LE CHOC ET LES RÉPONSES ALLERGIQUES ANAPHYLACTIQUES

A) *Phénomène d'Arthus.*

Les résultats des expériences *in vivo* de HARRIS, de CRIEP, de GRAY sur un organe isolé et traité *in vitro*, sont superposables: l'ACTH et la cortisone sont incapables d'inhiber efficacement le phénomène d'Arthus, manifestation locale de l'anaphylaxie. D'autres auteurs, tels que SEIFTER, GERMUTH ont essayé de dissocier le phénomène en une forme passive et en une forme active. La production de l'hypersensibilité expérimentale active du type Arthus serait totalement freinée, tandis que la forme passive n'est pas modifiée par la cortisone, dont l'influence est plus intense que celle de l'ACTH. Le phénomène d'ARTHUS serait secondaire à une réaction vasculaire et à une action inflammatoire. L'altération vasculaire provoque l'œdème, l'hémorragie et la nécrose tissulaire. A ces modifications primaires s'ajoutent l'œdème et l'infiltration cellulaire de la réaction inflammatoire; probablement seul ce dernier processus non spécifique est influencé par le traitement hormonal. Revenant à des hypothèses très controversées, BERTHRONG, FORMAN, croient que l'effet bénéfique sur la dépression de la réaction d'Arthus est due à la destruction des cellules formant des anticorps et grâce à l'intermédiaire des cortico-surrénales.

B) *Phénomène de Shwartzmann.*

Le phénomène d'Arthus est une manifestation apparaissant après des injections sous-cutanées de sérum répétées au même endroit et selon un rythme déterminé, tandis que le phénomène de Shartzmann est le résultat de l'injection intradermique de certains filtrats microbiens suivie d'une injection intraveineuse du même filtrat.

L'ACTH et la cortisone inhiberaient la réaction, à condition qu'elles soient administrées en temps voulu et à doses suffisantes (SOFFER, MARCUS). Ainsi l'ACTH n'influence pas le phénomène si elle est appliquée avant l'injection préparante intradermique. Mais une dose suffisante (12,5 mg) précédant l'injection déchaînante intraveineuse le supprime complètement chez 8 des 10 animaux ayant servi à l'expérience. Des doses plus faibles, dans les mêmes conditions, produisent seulement une inhibition irrégulière. Le type du filtrat et

sa concentration ne semblent pas jouer de rôle. HOIGNE utilise le colibacille de préférence au méningocoque et remarque que l'ACTH, à la dose de 10 mg par kg de poids, injectée à des cobayes avant ou pendant l'injection déchainante, affaiblit la réaction ou même la fait disparaître complètement. L'hormone aurait à la fois une action anti-hémorragique, idée reprise par HUMPHREY pour la cortisone, sur les thrombocytes et une influence sur la résistance capillaire.

MOYER pense que ce phénomène n'est pas de nature anaphylactoïde et que sa cause est à rechercher dans une profonde altération de la réaction vasculaire; il y voit une certaine analogie avec l'encéphalomyélite allergique du cobaye, où les lésions débutent dans et autour des vaisseaux sanguins avant de disséminer dans le parenchyme nerveux. Or l'administration opportune de doses adéquates d'ACTH a une action inhibitrice sur l'apparition des manifestations cliniques et le développement des lésions pathologiques de cette affection.

C) *Choc anaphylactique.*

Partant de l'observation suivant laquelle la surrénalectomie augmente la sensibilité du cobaye et du rat au choc anaphylactique et qu'au contraire les extraits cortico-surrénaux leur confèrent une protection, LEGER, DWORETZKY, THORN, ont constaté que l'ACTH et la cortisone n'avaient aucune influence sur l'intensité du choc et qu'il ne saurait donc leur être attribué une action protectrice.

Divers auteurs, sous la direction de FRIEDLANDER, HARRIS, ARBESMAN, CRIEP, REISS, UEHLINGER, estiment que le choix et la dose de l'agent sensibilisant, la posologie et le moment d'administration des hormones, l'animal en cause sont facteurs inopérants qui ne modifient pas les résultats. MALKIEL, puis LANDAU, en ce qui concerne l'anaphylaxie passive et active, publient des rapports absolument comparables chez le cobaye et le lapin.

Chez le cobaye et la souris, NELSON et HOENE admettent cependant un effet inhibiteur. Les cobayes par exemple, sont soumis à une cure de 18 mg d'ACTH¹ complétée par l'administration fractionnée de 30 mg d'hormone corticotrope durant les trois heures qui précèdent l'injection déclenchante. CUMMINGS rapporte que des cobayes ayant un test tuberculinique positif vingt-sept jours après une infection expérimentale par injection sous-cutanée de 0,1 mg de bacilles de Koch de la souche H₃₇Rv, font un choc anaphylactique mortel (11 animaux sur 12) lors de l'introduction intrapéritonéale de 1 cc de vieille tuberculine; si l'administration quotidienne de 10 mg d'acétate de cortisone est réalisée pendant cinq jours avant l'épreuve finale, un effet protecteur est enregistré chez 8 sur 12 cobayes.

DEWS ne trouve aucune explication satisfaisante à ces divergences.

D) *Maladie sérique.*

Aux conclusions d'UEHLINGER, qui n'a pas signalé d'action protectrice de la cortisone sur la réaction vasculaire de la cornée vascularisée du lapin sensibilisé au sérum de cheval, tandis que l'exsudation secondaire de cellules inflammatoires est diminuée, nous pouvons opposer les résultats des recherches de BERTHRONG, de SEIFTER et de McKEOWN avec l'ACTH. Cette hormone, utilisée également par THORN, inhiberait chez le lapin le développement de l'artérite et des lésions cardiaques consécutives à l'injection de sérum de cheval. La prescription quotidienne de 5 mg de cortisone pendant dix-huit jours réduit quantitativement les manifestations de la maladie sérique (EBERTH et BARCLAY).

Si la cortisone modifie favorablement la gravité des lésions rénales et cardio-vasculaires qui apparaissent habituellement dans la maladie sérique, il n'a pas été possible à GERMUTH de noter une telle action au niveau de la rate.

SHERMAN, résumant l'opinion de nombreux auteurs sur les rapports de l'ACTH et de la cortisone avec la réaction allergique, ne craint pas de conclure que ces hormones peuvent guérir la maladie sérique et en prévenir les manifestations viscérales et vasculaires.

CHAPITRE II.

ACTH, CORTISONE ET TUBERCULOSE

Etudiant la théorie de départ de l'action de la cortisone sur la tuberculose, RAGAZZINI admet que les activités des glucocorticoïdes sont certainement utiles dans les syndromes qui consistent principalement en altérations humorales typiques et tissulaires; mais elles pourraient être dangereuses, en excès, dans les autres affections dont la base pathogénique n'est pas tant bactério-toxique que celle d'un mécanisme bactérien envahissant, affections parmi lesquelles on peut ranger la tuberculose. De nombreux auteurs s'étaient déjà penchés sur le problème pour tenter d'y découvrir une indication thérapeutique utilisable dans la lutte contre le bacille de Koch. Ce sont les étapes successives de leurs travaux que nous allons passer en revue.

A) *Effet sur le bacille de Koch in vitro et in vivo.*

Les informations sont relativement rares qui relatent les effets des hormones sur les microorganismes pathogènes, bien que ces composés aient été administrés dans différentes infections bactériennes.

Il n'existe aucune preuve de l'effet bactéricide ou bactériostatique de l'ACTH chez les patients atteints de pneumonie à pneumocoques (KASS et FINLAND). Le fait est notoire même lors d'infections expérimentales de la souris par des pneumocoques virulents, par le virus de l'influenza (LOOSLI) ou par des streptocoques (GLASER).

Le développement du bacille de Koch n'est pas entravé par l'action hormonale (LURIE). *In vitro*, CUMMINGS et HUDGINS ont mis des dilutions variées de cortisone en présence d'une souche virulente de bacilles de Koch humains ($H_{37}R_v$) et d'une souche avirulente ($H_{37}R_a$). Dans aucun cas, il ne purent déceler de stimulation de la croissance du bacille quelle que soit la dose de cortisone utilisée. L'usage des hormones, à titre expérimental chez l'animal ou thérapeutique chez l'homme, ne fait que confirmer cette manière de voir (LE MAISTRE, HENCH, FINLAND). Par souci d'objectivité, relevons

que quelques auteurs ont cependant enregistré une augmentation importante du nombre des bacilles dans des organes tels que les poumons et la rate de cobayes tuberculisés et cortisonés, à partir du dixième jour, et même de la souris — qui bénéficie cependant d'une certaine immunité naturelle — (ENGBAEK) ou du lapin (LURIE).

Pratiquement, on pourra déduire de ces travaux qu'il ne faut attendre aucun effet bénéfique de l'hormone sur le bacille de Koch, sans préjuger de son influence sur l'organisme et les réactions de celui-ci face au bacille.

B) *Effet sur l'activité thérapeutique de la streptomycine.*

Dans le but de juger les effets d'une association streptomycine-hormones sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye, KARLSON inocule 82 cobayes par voie sous-cutanée avec 0,1 mg de bacilles de Koch humain virulents. Au vingt-neuvième jour de l'infection, 10 animaux sont sacrifiés et servent de contrôle (groupe I) préthérapeutique. Les autres cobayes sont alors divisés en six groupes et reçoivent de la cortisone seule (2 mg) ou associée à la streptomycine (6 mg), d'emblée ou dès le vingt-neuvième jour. Un seul groupe ne reçoit aucun traitement et un deuxième, de la streptomycine seule pendant 28 jours, avant d'être sacrifié. Au soixante-dixième jour de cette seconde phase de l'expérience, tous les animaux survivants sont mis à mort. L'examen macroscopique et l'histopathologie de fragments de la rate, du foie, des poumons, des ganglions lymphatiques axillaires, des surrénales et des points d'inoculation emportent la conviction des auteurs en faveur de la non-interférence de la cortisone avec l'action de la streptomycine. Une expérience antérieure, avec une dose diminuée de l'antibiotique (2 mg) avait donné les mêmes résultats.

BAUDOT déclare qu'aux doses comparables à celles qui sont utilisées chez l'homme, l'ACTH et la cortisone ne modifient pas l'action de la streptomycine sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

En vue d'éliminer, par un essai *in vitro*, les doutes qui pourraient subsister, KARLSON prépare deux séries de dilution de streptomycine de 2,0 à 0,03 microgramme par millilitre en milieu liquide de Priskauer et Beck. Chaque tube est inoculé avec 0,1 mg de bacilles de Koch et contient 0,2 mg de cortisone par millilitre de milieu. L'examen après dix jours, puis encore dix-huit jours, montre que la croissance des bacilles de Koch dans les deux séries est inhibée à une concentration de 0,25 microgramme de streptomycine par millilitre. L'introduction de sérum de cheval dans le milieu liquide n'apporte aucune modification. Fort de ces expériences, l'auteur conclut qu'il n'est pas prouvé que la présence de cortisone diminue

ou augmente l'effet bactériostatique de la streptomycine. En tout cas, ces résultats infirment considérablement l'opinion de SWEDBERG qui admettait, dans la tuberculose expérimentale de la souris, une très forte action inhibitrice de l'ACTH sur les propriétés des antibacillaires.

C) Effet sur l'allergie tuberculinique.

L'admirable découverte de von PIRQUET nous a montré la fréquence des tuberculoses latentes et nous a fait savoir le moment où le bacille développe l'allergie. Or la capacité de la peau de réagir à la tuberculine est soumise à certaines variations mal connues. Certains individus sont infectés pendant un temps assez long avant de réagir, peut-être sous l'influence de causes non spécifiques. Chez d'autres, pour définitive qu'elle soit, l'allergie peut s'effacer, en l'absence de surinfection. Dans certaines formes de tuberculose à dissémination hémotogène ou de stade III de Ranke, chez des malades cachectiques, lors d'affections anergissantes (ARONSON), l'allergie a pu disparaître.

I. ACTH ET CORTISONE IN LOCO

BERNARD injecte simultanément tuberculine et cortisone (2,25 à 2,47 mg) dans le derme. Chez l'homme aussi bien que chez le cobaye infecté avec la souche H₃₇Rv, la réaction à la tuberculine au 1/100 et au 1/1000 est identique, avec ou sans cortisone. VOLLMER contrôle pendant six jours consécutifs les modifications des réactions à une solution au 1/10.000 de vieille tuberculine. Il constate que l'adjonction *in loco* de 1,25 mg de cortisone réduit notablement la réaction chez chacun des 9 patients. Un test, exécuté simultanément sur l'avant-bras opposé, par injection de cortisone seule et à la même dose, lui montre une réaction cutanée traumatique avec érythème initial étendu, qui disparaît habituellement le deuxième jour. Ainsi la réaction cutanée à la tuberculine et cortisone, surtout l'érythème initial, doit partiellement être mise sur le compte de la cortisone seule. Dans 3 cas, la réaction cutanée (tuberculine et cortisone) est réapparue après le cinquième jour. Pas d'effet local de l'ACTH (0,5 mg) sur la réaction tuberculinique.

PACKALEN estime que la réaction tuberculinique du cobaye sensibilisé par inoculation de bacilles de la souche H₃₇Rv n'est pas modifiée par 1,25 mg de cortisone, quelle que soit la concentration de la vieille tuberculine utilisée pour extérioriser l'allergie et alors même qu'une dose aussi forte — comparativement — eût dû théoriquement confirmer le résultat de VOLLMER.

ROSSI et BARTOLOZZI reprennent sur une plus grande échelle l'étude de l'action de la cortisone, injectée localement, sur la réaction

cutanée de la tuberculine. Ils disposent de 89 enfants âgés de 2 à 12 ans, des deux sexes, atteints de tuberculose primaire ou post-primaire et tous avec réaction intensément positive à la tuberculine. Huit groupes, comptant de 6 à 20 enfants, sont contrôlés pendant six jours au maximum et cinq jours au minimum (groupe 2). Chaque enfant reçoit sur la face antérieure de l'avant-bras droit une injection de tuberculine (vieille tuberculine ou anatuberculine-diagnostique Sclavo) à des dilutions variables et une injection de tuberculine associée à 1,25 mg de cortisone, sur la face antérieure de l'avant-bras gauche une injection d'une solution de cortisone (sauf dans les groupes 2, 5, 6, 7 et 8). Pendant ces recherches, les auteurs n'ont pas noté d'accident local cutané ni aucun phénomène général de réactivation. Leurs conclusions sont les suivantes:

a) avec la cortisone seule, il n'y a qu'un érythème, moins intense qu'avec la tuberculine seule ou associée, qui disparaît dès le troisième ou quatrième jour en ne laissant subsister qu'un petit nodule palpable;

b) dans tous les groupes, la réaction érythémateuse domine sur l'induration;

c) la réaction à la tuberculine en association, comparée à la tuberculine seule, est d'autant plus faible que la dilution de la tuberculine est plus forte (l'érythème tombe à la moitié, au tiers, au quart de sa valeur initiale et même disparaît à la fin de l'expérience);

d) à dilution égale, l'inhibition par cortisone est plus forte lors d'emploi de vieille tuberculine.

II. ACTH ET CORTISONE

ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE CHEZ L'ANIMAL

A) *Avant l'infection tuberculeuse.*

DERBES sensibilise le cobaye avec 0,1 mg d'une suspension de bacilles de Koch virulents de la souche H₃₇Rv et est en mesure d'affirmer que l'ACTH et la cortisone, données à fortes doses, modifient mais n'abolissent pas la réaction cutanée à la tuberculine. Les modifications histologiques locales consistent en une diminution quantitative de l'exsudat inflammatoire. LE MAISTRE pratique un test tuberculinique au dix-huitième jour de l'infection chez des lapins mâles traités pendant vingt-huit jours par des injections sous-cutanées toutes les 8 heures de 2,5 à 8 mg d'ACTH et inoculés 28 heures après le début du traitement. La réaction est équivoque et ne ressemble pas au test caractéristique, car elle ne présente qu'un érythème léger et une zone d'induration de moins de 5 mm de diamètre.

B) Dès l'établissement de l'allergie.

SPAIN et MOLUMUT expliquent leurs résultats par une activité anti-hyaluronidase de la cortisone. L'injection intracutanée de 10 mg de BCG à des cobayes a été suivie, pendant trente jours, d'un traitement cortisonique à raison de 5 mg par jour. A l'arrêt du traitement, le test tuberculinique est positif chez tous les cobayes (groupe traité et groupe témoin) et peut être quelque peu plus œdémateux dans le groupe traité.

BLOCH administre, dès l'infection des cobayes par la souche H₃₇Rv, de la cortisone pendant 27 jours. La réaction est affaiblie avec une dose journalière de 5 ou 10 mg, non inhibée avec une dose de 1 à 3 mg. Si le traitement hormonal est appliqué lorsque l'allergie est déjà installée, soit 24 jours après l'inoculation, la réaction cutanée n'est pas diminuée. BERNARD étudie l'établissement de l'allergie du cobaye par des tests pratiqués le onzième et le vingt-et-unième jour de l'infection tuberculeuse (1 cc de culture de bacilles de Koch H₃₇Rv). Le traitement continu à la cortisone (5 mg par jour) dès le début de la maladie expérimentale n'empêche pas l'apparition de l'hypersensibilité tuberculinique cutanée ni ne retarde sensiblement le moment de son établissement. Simplement il a pour effet de diminuer l'importance des réactions. L'action de la cortisone (20 mg par jour) sur l'allergie constituée, contrôlée par trois intradermoréactions à doses variées de tuberculine au neuvième jour du traitement hormonal n'est pas plus convaincante, les réponses cutanées n'ayant pas été supprimées même pour une sollicitation tuberculinique faible et voisine du seuil d'activité. Ni le traitement par la cortisone depuis le début de l'infection (5 mg), ni la préparation pendant douze jours avant l'épreuve (20 mg) ou l'injection au moment du test (1 à 4 injections de 2,5 à 20 mg) n'ont modifié, abaissé ou retardé la réaction dermique à la tuberculine. Il en est de même du choc tuberculinique qui a causé, dans les mêmes conditions et délais, la mort des animaux traités ou non par la cortisone. Qu'en est-il de l'action de l'hormone sur le mécanisme cellulaire ou humoral de l'allergie? L'auteur estime que les constatations faites jusqu'ici sont à interpréter comme une perturbation vaso-motrice. Sur le cobaye encore, testé vingt-six jours après inoculation et début du traitement par ACTH ou cortisone à dose clinique, COSTE ne constate aucun effondrement de l'allergie. Dans l'ensemble, les réactions sont variables, puisqu'elles se font en proportion égale dans le sens de l'accroissement et dans le sens de la diminution (PIERRE-BOURGEOIS).

C) Une fois l'allergie établie.

LONG vaccine des cobayes au BCG. Trente jours plus tard, il leur administre 1 mg de cortisone pendant trois jours, ou une dose unique d'ACTH. La réaction tuberculinique est considérablement

diminuée, puis, quinze jours après arrêt du traitement, sensiblement (ACTH) ou fortement augmentée (cortisone). Chez des lapins et des cobayes sensibilisés trois semaines auparavant par le BCG, la cortisone à hautes doses (34 mg chez le lapin et 11 mg chez le cobaye) supprime la réaction cutanée à la tuberculine aussi bien que le choc tuberculinique trois jours et demi après le début du traitement. Mais quatre jours après la cessation du traitement, le test cutané redevient positif avec ulcération au point d'injection des intradermo-réactions (HARRIS). Même effet de l'ACTH sur la réaction; lorsque le cobaye est sensibilisé avec des bacilles de Koch tués à la chaleur (OSGOOD, STOERK). Des doses de cortisone et d'ACTH plus faibles (4 mg pendant six jours) ne feraient que diminuer l'intensité de la réaction au test cutané en agissant sur les processus inflammatoires associés; les cobayes servant à l'expérience avaient été infectés un mois plus tôt par inoculation sous-cutanée de 0,1 mg de culture fraîche de BK humains (SHELDON). Au lieu d'interférer avec la combinaison antigène-anticorps ou avec la réponse spécifique aux réactions de sensibilité, l'ACTH et la cortisone, selon KASS et FINLAND, agissent en modifiant la capacité des tissus de l'hôte à répondre à certains types d'irritants. Au cours du traitement de cobayes inoculés quatre semaines plus tôt, une diminution significative de la sensibilité dermique à la vieille tuberculine, testée à la fin de la deuxième semaine d'hormonothérapie, n'est survenue que chez les animaux recevant 10 mg d'hormone corticotrope ou 20 mg de cortisone par jour (WEIMER).

D) Une fois l'allergie établie et en présence de streptomycine.

KARLSON, lors d'un premier contrôle de l'allergie au dix-huitième jour de l'infection, soumet les cobayes à un traitement à la streptomycine seule (2 ou 6 mg par jour), à la cortisone seule (2 mg par jour) ou à la cortisone et à la streptomycine dès le vingt-et-unième jour. Puis de nouveaux tests sont faits, quinze, trente-cinq et soixante jours plus tard avec une concentration tuberculinique chaque fois décroissante. Le test au quinzième jour (0,1 cc de vieille tuberculine au 1/100) ne montre aucune différence appréciable entre les groupes traités et les témoins quant à l'étendue de l'érythème et au nombre d'animaux avec réaction de nécrose locale. Au trente-cinquième jour (vieille tuberculine au 1/1000) il y a diminution de l'étendue de l'érythème et du nombre des réactions de nécrose chez les animaux traités à la cortisone. Cette différence est encore plus frappante au soixantième jour (vieille tuberculine au 1/10.000) puisqu'il n'y a plus de nécrose locale sous cortisone. La diminution de concentration de la tuberculine n'est pas étrangère à ces modifications. Une inhibition plus marquée de la réaction ne nous aurait pas étonné puisque CANNETTI avait constaté, en l'absence de cortisone et d'ACTH, que «l'action affaiblissante de la streptomycine sur l'allergie tuberculinique

n'est pas due à une action bactéricide ou bactériostatique mais aussi à un effet désensibilisant direct. Preuve en soit la disparition plus rapide de l'allergie en présence de streptomycine et malgré la persistance des bacilles de Koch».

La nécrose initiale de la réaction à la tuberculine intradermique et cornéenne chez le cobaye tuberculeux n'est pas empêchée par la cortisone. L'inflammation réactionnelle seule est diminuée (UEHLINGER). A l'opposé, GELL prétend que la cortisone produit une réduction évidente dans l'intensité de la réaction à la tuberculine mais n'a pas d'effet sur la réaction inflammatoire elle-même. L'examen histologique montre une déficience en cellules mononucléaires qui pourrait expliquer la réaction atténuée. Cet effet inhibiteur est d'autant plus marqué que le traitement est plus prolongé et que les doses sont plus élevées. BALLABIO a, il est vrai, pratiqué sur des cobayes infectés par une tuberculose atténuée (*Aurobacterial Tuberculous Complex*) et invoque à nouveau, à la base de cette inhibition, l'ancienne hypothèse d'une action hormonale sur le taux ou sur la réaction antigène-anticorps.

Pour d'autres auteurs, la stabilité du test tuberculinique dépend de l'espèce de l'animal de laboratoire et de l'usage de doses faibles et uniques d'hormone (PACKALEN). Le rôle dévolu à la posologie paraît plausible à WEIMER. Il indique qu'au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye la sensibilité dermique n'est influencée que par des doses quotidiennes de 10 mg d'ACTH ou 20 mg de cortisone alors que des doses 10 ou 100 fois plus faibles sont inefficaces.

III. L'ACTH ET CORTISONE CHEZ L'HOMME

L'étude des variations de l'allergie tuberculinique sous l'influence de l'ACTH et de la cortisone en clinique constitue un dossier déjà important mais encore truffé d'éléments contradictoires.

A) *Tuberculose active à manifestations cliniques.*

Pendant l'administration d'ACTH, associée à la streptomycine, durant cinq semaines à des patients atteints de tuberculose pulmonaire unilatérale ou bilatérale disséminée, les réactions tuberculiques ont été négatives. D'abord de 100 mg et 75 mg par jour, la posologie a été ramenée à 20 mg chez 3 patients au cours des deux dernières semaines (FREEMAN). FAVOUR publie des résultats identiques lors d'une cure de douze jours. SALASSA traite 2 addisoniens avec 100 mg de cortisone le premier jour et 50 mg les jours suivants, l'un pendant quinze jours et l'autre pendant vingt jours. Chez l'un, la réaction à la tuberculine était positive et l'est demeurée pendant le traitement à la cortisone

Les réponses ne sont pas toujours aussi nettes. Ainsi LE MAISTRE trouve 3 négativations chez 6 patients traités à la cortisone ou à l'ACTH durant dix jours. Cette négativation se maintient pendant trois ou quatre semaines après cessation du traitement. COMDEN, chez 3 patients, ne constate qu'une seule réduction importante de l'allergie; FISCHER la signale chez un patient à l'aspect cushingoïde. Enfin le test tuberculinique demeure positif chez un malade atteint d'arthrite tuberculeuse du genou et traité par la cortisone (HENCH).

Les recherches récentes de ROSSI et BARTOLOZZI insistent sur le rôle de la substance utilisée pour le test et de sa dilution. En effet, l'inhibition, à dilution égale, aurait été plus marquée lors d'emploi de vieille tuberculine. Quant à la réaction, elle est d'autant plus forte que la dilution de la tuberculine est plus faible, ce qui est conforme à l'expérience courante en dehors de tout traitement hormonal. Pour ces auteurs, la cortisone et l'ACTH limiteraient la réaction tissulaire locale à l'atteinte primaire de la cellule. WALLNER ne suggère aucune explication lorsqu'il enregistre la diminution de la sensibilité à la tuberculine (solutions de 1/10.000 - 1/100.000 - 1/1.000.000 de vieille tuberculine) en cours de traitement chez 6 patients atteints de tuberculose pulmonaire et laryngée. PIERRE-BOURGEOIS contrôle la réaction tuberculinique par une intradermo-réaction avant, pendant (cinquième jour) et dix jours après arrêt d'un traitement à l'ACTH (100 mg les dix premiers jours, 50 mg pendant cinq jours et encore 25 mg les cinq derniers jours) chez 5 tuberculeux. Pas d'effondrement de l'allergie tuberculinique; au contraire, la réaction est généralement augmentée avec raccourcissement de la période de latence et, à la cessation du traitement, exacerbée de façon quasi constante.

B) Tuberculose latente révélée par l'allergie.

LONG et FAVOUR ont vu, chez 34 patients traités avec l'ACTH (45 à 200 mg pendant sept à quatre-vingt-dix jours) ou la cortisone (100 à 200 mg pendant sept à quarante jours), une diminution notable de la réaction cutanée à la tuberculine PPD. Après cessation du traitement, les réactions étaient identiques ou plus fortes que celles obtenues avant traitement.

Aux doses habituelles, FISCHER ne décèle aucune modification et HARVIER ne voit aucune disparition de l'allergie cutanée chez 12 asthmatiques traités par l'ACTH. Chez 150 enfants, JULIEN-MARIE trouve une réponse normale aux tests cutanés à la tuberculine pendant et après le traitement. COSTE soumet à une cure de cortisone ou d'ACTH 14 rhumatisants et 1 érythrodermie, survenue au cours d'un traitement à la streptomycine pour tuberculose pulmonaire. Une série de tests (avant traitement hormonal — cinq jours puis un mois après le début du traitement — cinq jours après arrêt) a permis de constater une augmentation de la réaction cutanée chez 10 patients et une atté-

uation chez les autres, plus tard une persistance de l'augmentation de l'allergie dans des proportions comparables, et finalement une atténuation plus ou moins rapide à l'arrêt de la cure. Chez la moitié des cas environ, le délai est accéléré entre l'injection de tuberculine et l'apparition de la réaction maximum.

Treize patients, traités chaque jour avec 20 mg d'ACTH, et 12 patients recevant de la cortisone à doses décroissantes de 400 à 200 mg par jour, pendant trente-et-un jours, ne présentent aucune modification de l'allergie tuberculinique en cours de traitement. Un test de contrôle, vingt-et-un jours après arrêt de l'hormonothérapie, donne des résultats semblables (APPEL).

C) Influence sur l'évolution de la tuberculose expérimentale.

1. Sans streptomycine.

BLOOM a noté que l'exsudat péritonéal provoqué par l'injection intrapéritonéale d'huile minérale stérile est tout à fait différent chez le lapin, naturellement sensible à la tuberculose, et chez le rat, naturellement résistant à l'affection. La similitude de la réaction péritonéale à la suite de l'administration de cortisone suggère que la tuberculose chez le rat naturellement résistant peut aussi être modifiée par le traitement hormonal.

LURIE insiste sur le fait que l'inhalation d'un certain nombre de bacilles de Koch du type humain virulent est suivie de l'apparition d'une tuberculose pulmonaire étendue seulement chez le lapin naturellement sensible. Découverte qui serait essentielle pour l'auteur, la tuberculose chez le lapin naturellement résistant s'accompagne d'une hypertrophie du cortex surrénalien. Or il est classiquement admis que la cortisone produit, parmi de nombreux effets métaboliques intéressant l'économie entière du corps, une atrophie de la cortico-surrénale et particulièrement des zones fasciculée et réticulée. La cortisone par son action atrophiante sur le cortex surrénalien annihilerait-elle ainsi le facteur le plus important de résistance à l'infection tuberculeuse?

D'ARCY HART, le premier, signale l'effet défavorable de la cortisone sur la tuberculose expérimentale chronique de la souris (0,5 mg par jour pendant dix-sept jours). En effet, 2 animaux périssent au onzième jour et 6 du dix-neuvième au vingt-deuxième jour, tandis que les animaux de contrôle survivent tous. Cette action aggravante est également notée dans la forme aiguë de la tuberculose expérimentale, où l'évolution fatale est plus rapide. La cortisone agirait en interférant avec la réponse d'immunité. SOLOTOROVSKY en voit une preuve dans le temps de survie écourté des souris sous traitement cortisonique qui ont reçu une immunité passive ou ont eu le temps de faire une immunité active. Cette théorie ne saurait nous satisfaire ni englober toutes les possibilités, d'autant que WEIMER n'observe aucune modification appréciable de l'étendue de la tuberculose chez les animaux

autopsiés soixante-huit jours après la fin du traitement débutant quatre semaines après l'inoculation (ACTH aux doses de 0,1 - 1,0 - 10,0 mg, ou cortisone à raison de 0,2 - 2,0 - 20,0 mg par jour pendant vingt-et-un jours).

En vue de déterminer l'évolution de la tuberculose chez le rat albino, MICHAEL procède à une injection intra-péritonéale de 2 mg de culture fraîche de *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇Rv) dans un premier groupe de 15 rats et de 4 mg dans un second groupe de 30 rats. Dans chaque groupe, quelques animaux reçoivent 5 mg de cortisone. Quelle que soit la durée de l'expérience, quante-deux ou cinquante-deux jours, la majorité des rats traités par la cortisone, à l'exclusion des rats de contrôle, périssent de l'infection tuberculeuse. L'examen histologique révèle la présence de granulomes bien localisés dans les organes des rats soumis à la seule infection spécifique tandis que l'adjonction de cortisone a pour effet de modifier considérablement le caractère histologique des lésions tuberculeuses. Il semble que la cortisone a rendu les bacilles capables de se multiplier plus rapidement, de disséminer, de produire une maladie plus diffuse et de provoquer la mort de l'animal.

De fréquents contrôles nécropsiques ont permis à ENGBAEK de faire les mêmes constatations aussi bien dans la tuberculose aiguë de cobayes infectés par inhalation de bacilles de Koch que dans la tuberculose chronique de la souris blanche inoculée par voie intraveineuse. L'augmentation de la pullulation bacillaire est apparente seulement à partir du dixième jour au niveau des poumons et de la rate des cobayes traités alors que les lésions spécifiques tissulaires n'offrent pas de différences sensibles, avec et sans cortisone. Chez la souris blanche, mise à mort au bout de quinze jours, la multiplication bacillaire est évidente et la plupart des bacilles ne sont pas phagocytés; à maints endroits ils forment des colonies. Les lésions ont des limites cellulaires indistinctes et la forte infiltration lymphocytaire péri-focale et péri-vasculaire a disparu. Se fondant sur cette constatation, d'ailleurs non univoque, que l'essaimage est favorisé par les hormones et que les lésions tuberculeuses sont d'apparition plus précoces JOERGENSEN espère raccourcir par cette méthode le temps de latence du test d'inoculation au cobaye. Or l'administration quotidienne de 4 mg de cortisone, quatre jours avant le début de l'expérience et pendant toute la durée de celle-ci, n'est suivie que chez 4 cobayes sur 6 de manifestations tuberculeuses observables au bout de quatre semaines au lieu de six. Certes, ces lésions n'existent pas chez les animaux de contrôle, mais la faible proportion des cas favorables à l'idée d'une dissémination n'est pas suffisamment convaincante et démonstrative. Les résultats mentionnés jusqu'à maintenant ont été obtenus alors que l'hormonothérapie débute avec l'infection ou la précède de peu, ce qui suggère à VINNER l'idée de déterminer l'influence de la cortisone administrée une à deux semaines avant l'inoculation et à des doses variées de

2,5 à 25 mg. Ses conclusions sont catégoriques: il est impossible de distinguer les cobayes traités des cobayes non traités, impossible également de distinguer les cobayes où la cortisone fut arrêtée avant l'infection de ceux où elle fut continuée. Le contrôle, au bout de deux à quatre semaines, de l'évolution des lésions tuberculeuses au niveau du point d'injection, des ganglions axillaires et des poumons de cobayes traités à hautes doses de cortisone ou d'ACTH, et la comparaison avec le groupe témoin n'ont pas démontré l'exagération locale du processus tuberculeux, ni l'augmentation de la quantité de bacilles visibles ou un plus grand essaimage des lésions (LE MAISTRE). Cette thèse est défendue par BERNARD qui a inoculé des cobayes avec 0,9 mg de bacilles de Koch de la souche H₃₇Rv et les a soumis pendant cinquante jours à une injection quotidienne de 5 mg de cortisone.

Comment concilier ces résultats avec ceux de BLOCH pour qui l'administration prolongée de cortisone (5 mg par jour pendant vingt-quatre jours) à des cobayes tuberculeux fait progresser plus rapidement le développement de la tuberculose, spécialement durant les premières étapes de la maladie? La cortisone inhibe l'élévation initiale de la vitesse de sédimentation et diminue de moitié l'hypersensibilité spécifique. La cortico-surrénale atrophique reprend un volume normal ou s'hypertrophie dès l'arrêt du traitement.

La mortalité de cobayes mâles inoculés avec la souche H₃₇Rv n'est pas sensiblement augmentée par l'administration de cortisone. Le dosage (0,1 ou 1,0 mg) n'y joue pas un rôle prépondérant. Mais ce test n'est pas aussi révélateur que l'examen histologique; celui-ci montre que les lésions tuberculeuses apparaissent plus tôt chez les animaux traités. L'évolution du processus tuberculeux est aussi défavorablement influencée: les tubercules ont un caractère exclusivement exsudatif et nécrotique; leur composante cellulaire et celle des zones périfocales est pauvre (LESCA). BUNN constate que la modification apportée par l'ACTH, et à un moindre degré par la cortisone, dans la phase initiale de la maladie est caractérisée par une diminution de la capacité de l'animal à réagir sous la forme d'un processus inflammatoire standard et à localiser l'infection. Pour l'expliquer, EBERT s'appuie sur les résultats de ses expériences sur le pavillon de l'oreille du lapin (*ear chamber technique*). La cortisone y détermine une réduction quantitative de la réaction inflammatoire par une action sur le tonus vasculaire et l'endothélium et par une diminution de la diapédèse leucocytaire et de l'exsudat. Cette action n'a rien de spécifique et se retrouverait dans nombre de réactions inflammatoires par une large variété de stimuli, y compris les infections aiguës, la guérison des plaies, les irritations chimiques, les allergies médicamenteuses, qui bénéficient de l'ACTH et de la cortisone. Si la réaction inflammatoire semble inutile dans l'arthrite rhumatismale et certains états allergiques, elle pourrait être nécessaire dans une infection comme la tuberculose pour localiser la lésion.

A ce sujet, WOODS pense que la fibrose et l'encapsulation sont probablement l'essence de la bacteriostase en tuberculose. Or la tuberculose oculaire secondaire de lapins, déjà sensibilisés et sous traitement prolongé à la cortisone, est caractérisée par un ramollissement des tubercules caséux qui contiennent un grand nombre de bacilles et sont dépourvus de fibrose. Si la cortisone semble contrôler les phénomènes extérieurs de l'inflammation — la diminution de l'exsudat et des lésions aiguës devrait apparemment aider à l'action des antibiotiques — l'arrêt d'administration est suivie d'une reprise soudaine de l'inflammation aiguë et d'une dissémination rapide des bacilles dans l'œil avec formation de lésions fraîches.

2. Avec streptomycine :

a) *Dès le début de l'injection tuberculeuse*: COSTE admet que la cortisone et l'ACTH, même si la streptomycine a été administrée en même temps, semblent provoquer une aggravation de la maladie dont témoigne une caséification des lésions, que l'on ne retrouve pas chez les animaux témoins. Cette péjoration des lésions en étendue et en aspect (caséification) s'observe essentiellement dans la rate. Quant aux lésions de la zone d'inoculation, elles ont été en général plus importantes chez les cobayes soumis aux injections d'ACTH et de cortisone. Pour PIERRE-BOURGEOIS, la comparaison entre le cobaye et le lapin, dont la sensibilité est si différente, suggère les conclusions suivantes :

1) la streptomycine s'oppose au développement de la tuberculose sans toutefois entraîner la guérison de l'animal;

2) l'ACTH surtout et la cortisone à un moindre degré, aggravent indiscutablement la tuberculose du cobaye comme celle du lapin;

3) l'addition de la streptomycine à l'ACTH et à la cortisone ne diminue que relativement la gravité de la maladie conditionnée par l'hormonothérapie.

Lors de ces expériences, les cobayes étaient inoculés avec 0,1 mg de bacilles de la souche H₃₇Rv et recevaient 8 mg de streptomycine par jour avec 0,5 mg d'ACTH ou 0,75 mg de cortisone, tandis que les lapins étaient infectés avec 0,01 mg du bacille bovin de la souche DUP.S. et traités par 10 mg de streptomycine associée à 4 mg d'ACTH ou de cortisone. CUMMINGS inocule, par voie intrapéritonéale, des rats blancs avec 1,0 mg de bacilles de la souche H₃₇Rv et leur administre, pendant soixante jours, 10 mg de streptomycine et 5 mg de cortisone. L'aggravation est particulièrement accusée dans le groupe qui reçoit seulement de la cortisone puisque 8 rats sur 10 périssent d'une infection pulmonaire à pyogènes, tandis que la cortisone semble inhiber l'effet de la streptomycine. Cette impression désagréable sem-

ble corroborée par le fait que les rats du groupe de contrôle présentent des lésions presque semblables, bien plus étendues, à celles des animaux du groupe traité à la cortisone et à la streptomycine.

b) *Une fois la maladie tuberculeuse déclarée et prouvée par la réaction tuberculinique*: SPAIN introduit par voie sous-cutanée 0,2 mg de bacilles de Koch de la souche H₃₇Rv à des cobayes. Seize jours plus tard, 4 groupes sont formés: le groupe A sert de contrôle, le groupe B reçoit chaque jour 5 mg de cortisone pendant vingt-huit jours, le groupe C 10 mg de streptomycine et le groupe D 5 mg de cortisone et 10 mg de streptomycine. Les cobayes recevant de la cortisone sont incapables de localiser les lésions tuberculeuses et ces lésions sont plus nécrotiques, étendues et diffuses que chez les animaux de contrôle. En dépit du traitement concomitant par la streptomycine (groupe D), suffisant à lui seul pour mater l'infection (groupe C), les lésions sont moins localisées et la tendance à la guérison moins évidente. De nombreuses objections se sont élevées à l'endroit de cette posologie exagérée. De nouvelles recherches, dont les différentes phases se superposent aux précédentes, n'ont fait que confirmer les premiers résultats malgré une hormonothérapie plus faible. Utilisant le même procédé, mais avec une dose infectante atténuée (0,1 mg) et seulement 2 mg de streptomycine, KARLSON trouve que l'administration de cortisone (2 mg) à des cobayes tuberculisés n'est nullement bénéfique pour l'évolution de la tuberculose.

Se fondant sur l'hypothèse d'une action inhibitrice de l'ACTH et de la cortisone sur la formation du granulome et sur la réaction de défense tissulaire exagérée qui seraient nuisibles à l'action de contact de l'antibiotique avec les germes, RAGAZZINI inocule les cobayes avec 0,11 mg de bacilles de Koch d'une souche streptomycino-sensible, fortement virulente, à la face interne de la cuisse. L'action inhibitrice serait évidente seulement au moment de la formation du granulome. L'auteur s'est donc efforcé d'obtenir un matériel de comparaison à partir du moment de l'inoculation et à divers moments de l'affection, soit une semaine et trois semaines après le début de l'infection. En résumé, il n'y eut pas de différences quantitatives substantielles et macroscopiquement appréciables dans les lésions tuberculeuses des divers organes (point d'inoculation, poumon, foie, rate) des cobayes de contrôle et des cobayes traités par la cortisone seule (2 mg). Quant à l'aspect microscopique, les lésions des cobayes recevant la cortisone seule montrent des phénomènes de nécrose plus discrets et des lésions moins circonscrites. L'aspect macroscopique, en revanche, est favorable au groupe traité par cortisone-streptomycine (5 mg) en comparaison de celui traité par streptomycine seule. En effet, de façon discrète mais indubitable, les lésions sont atténuées. «Le traitement par la streptomycine ou par streptomycine et cortisone imprimerait aux processus tuberculeux une plus forte tendance à

l'organisation défensive, celle-ci étant l'expression d'une composante locale éminemment productive et prépondérante».

Sans être aussi affirmatif et contrairement à ses premières déduction, KARLSON, au cours d'une seconde expérience avec traitement (2 mg de cortisone seule ou associée à 6 mg de streptomycine) débutant au vingt-huitième jour de l'infection, envisage la possibilité que l'effet dangereux de l'ATCH et de la cortisone, constaté dans quelques affections dues à des bactéries et des virus, doit être surmonté dans certaines infections par un traitement antimicrobien adéquat.

c) *Tuberculose de réinfection*: REINMUTH avait montré que l'ACTH inhibait l'apparition d'une nécrose chez des lapins tuberculino-sensibles à la suite d'une injection intratrachéale de vieille tuberculine diluée. BACOS apporte une modification à cette technique et provoque une tuberculose de réinfection. Des lapins sensibilisés depuis trente à quarante jours par une injection sous-cutanée de 1 cc d'une suspension homogène de BK vivants virulents (souche R₁v Saranac) reçoivent une injection intra-trachéale de 4 ou 5 mg de bacilles de la souche bovine Saranac de Ravenel diluée dans 0,25 cc de solution saline. Des autopsies sont pratiquées au quatrième, sixième, quatre-vingtième et cent vingtième jour en vue de déterminer à ces différentes périodes l'influence du traitement hormonal (ACTH à raison de 2,5 mg six heures avant l'infection, puis 10 mg par jour, 5 mg dès le dixième jour et 2,5 mg dès le vingtième jour et enfin 1,25 mg à partir du trentième jour) seul ou combiné à la streptomycine (60 mg au début puis 30 mg dès le vingtième jour). L'auteur constate que l'ACTH ne provoque pas une mortalité plus précoce; l'affection y est même moins grave que chez l'animal de contrôle. Ainsi l'ACTH ne réduit pratiquement pas la résistance des lapins antérieurement sensibilisés à la tuberculose, ce qui est contraire à la thèse de SOLOTOROVSKY; cette constatation rendrait possible l'administration de l'hormone, à condition qu'elle soit associée à la streptomycine, la combinaison ACTH-streptomycine ayant donné les meilleurs résultats. Certaines observations de BACOS méritent cependant des conclusions plus prudentes. Avec l'ACTH seule, les lésions nodulaires denses sont disséminées dans tous les lobes; les cellules mononucléaires y prédominent et quelques-unes sont gorgées de bacilles. Les cellules géantes sont absentes et il n'existe pas de formation fibroblastique. Ce tableau diffère totalement de celui offert par l'animal de contrôle dont les poumons montrent une tuberculose fibroblastique caractéristique, où les bacilles sont rares, les cellules géantes nombreuses, les lésions massives et confluentes, où la prolifération fibroblastique est abondante.

e) *ACTH, cortisone et tuberculose humaine*: il peut paraître superflu de relever que les observations citées dans ce chapitre ne sont qu'un reflet infidèle de la réalité. Combien peu de relations ont été publiées sur les milliers de patients traités par l'ACTH et la cortisone aux doses les plus variées, pendant un temps plus ou moins long et pour les affections les plus diverses. Alors qu'une vague de méfiance, de prudence en tout cas, naissait à l'égard de ces hormones à la suite de la publication de cas où leur influence semblait désastreuse, maints auteurs ont désiré un complément d'enquête avant de condamner l'hormonothérapie.

Le lupus érythémateux, dont l'hypothétique parenté avec la tuberculose a fait l'objet de discussions passionnées, n'a pas été compliqué de tuberculose malgré un traitement prolongé à l'ACTH et à la cortisone chez 6 patients de HENCH et chez 45 patients de DUBOIS. SOFFER soumet 18 patients des deux sexes et âgés de 10 à 59 ans à un traitement d'ACTH (20 à 100 mg par jour) ou de cortisone (50 à 300 mg par jour). Le traitement de l'affection, un lupus érythémateux aigu disséminé, a duré de trois à vingt mois en moyenne sans que l'auteur puisse déceler l'évolution ou l'apparition d'une tuberculose. D'autres observateurs, tels que RAGAN, DAMESHEK et GIANIRACUSA ont traité par l'ACTH des cas de fièvre rhumatismale avec atteinte articulaire et des cas d'anémie hémolytique acquise. Leurs rapports sont muets au sujet de la tuberculose. Des bacilloscopies en série n'ont montré, dans un groupe important de malades soumis longtemps à un traitement cortisonique qu'une seule complication pulmonaire (KING). COSTE a soigné 250 malades, rhumatisants pour la plupart, sans noter aucun accident tuberculeux. Dans ce nombre figure une vingtaine d'hémopathies graves particulièrement fragiles vis-à-vis de la tuberculose. Dans une statistique ultérieure le même auteur ne dénombre, sur plus de 450 malades, que 2 tuberculoses évolutives réveillées ou provoquées par le traitement hormonal. Enfin la cortisone n'a suscité aucune activité lésionnelle chez d'anciens phthisiques traités pour d'autres affections (FORESTIER). Des cures plus longues encore, s'étendant sur deux à trois ans, ont été poursuivies sans dommage chez plus de 20 sujets (BICKEL).

1) *Apparition d'une tuberculose pendant le traitement hormonal.*

MACH, l'un des premiers, a rapporté l'évolution fatale d'une méningite tuberculeuse au cours du traitement à l'ACTH et à la cortisone chez une jeune femme de 20 ans soignée depuis plusieurs mois pour une iritis à hypopion de type allergique avec érythème polymorphe, aphtes, arthralgies. Action favorisant la dissémination, action inhibitrice sur les antibiotiques ou, selon KLEINSCHMIDT, dans un cas de tuberculose miliaire chez un patient traité à la cortisone,

interférence avec la formation du tissu de granulation et modification du mécanisme immunologique?

KING signale le développement rapide d'une tuberculose pulmonaire progressive à la suite du traitement à la cortisone (6650 mg de mi-mai à fin novembre de la même année) chez un patient atteint d'arthrite rhumatismale. C'est encore dans un groupe de patients traités par ACTH ou cortisone ou les deux ensemble, pour arthrite rhumatismale que des manifestations cliniques d'une tuberculose active ont apparu chez l'un d'eux (FRED). ROSENBERG (cité par PIRART) indique que, sur 400 cas de rhumatisme traités à la cortisone, il y eut plusieurs apparitions soudaines de tuberculose pulmonaire.

DOERNER diagnostique une méningite tuberculeuse trois semaines après arrêt de cortisone (3635 mg pendant trente-cinq jours) chez une femme souffrant d'une maladie de Weber-Christian. L'autopsie confirme la méningite et révèle la présence de foyers caséux à l'intérieur de nodules nécrotiques du lobe supérieur du poumon droit. Dans une communication de SIGUIER, c'est une bronchopneumonie tuberculeuse terminale qui succède à un traitement par la cortisone d'une lupo-érythémato-viscéríte maligne. SAULNIER, avec l'ACTH, assiste simultanément chez un jeune homme de 17 ans à une amélioration et même à une rémission complète d'un syndrome leucémique aigu et à une aggravation de l'état général avec hypertension, amaigrissement et cachexie. A l'autopsie, miliaire tuberculeuse généralisée.

L'affection tuberculeuse est fréquemment masquée par le traitement hormonal. Ainsi POPP traite une arthrite rhumatismale par deux cures de cortisone (2500 et 1500 mg) et ce n'est qu'après la deuxième cure que survient une hémoptysie à partir d'une spéléonque sous-apicale gauche, atteinte pulmonaire qui bénéficie grandement d'une thérapeutique spécifique.

BOGEN cite 3 cas où apparemment l'ACTH provoque l'éclosion d'une affection tuberculeuse active. Dans 2 cas, la tuberculose n'avait pas été diagnostiquée auparavant, tandis que le troisième présentait une affection pulmonaire stabilisée depuis deux ans. CAPON a l'impression que la cortisone peut avoir une influence défavorable. A l'appui, il rapporte 2 cas. L'un, une jeune femme de 31 ans, souffre de sclérodermie depuis 6 ans, de raideur multiarticulaire attribuée à la sclérodermie et à la dermatomyosite. Avant le traitement par la cortisone, une petite tuméfaction est constatée dans l'aisselle gauche. En cours de traitement, une ponction est faite car la tuméfaction a augmenté de volume, ponction qui ramène du pus contenant du bacille de Koch. Une radiographie révèle une érosion de la tête humérale. L'autre cas, une femme de 49 ans, atteinte de lupus érythémateux, présente une modification de type fibrotique de la base pulmonaire droite. Pendant le traitement à la cortisone apparaissent une toxémie grave, une fièvre rémittente et de la confusion mentale: il s'agit d'une tuberculose miliaire avec bacilloscopie

positive, compliquée plus tard d'une méningite tuberculeuse, améliorées par une thérapeutique au PAS et à la streptomycine. HARRIS-JONES obtient une amélioration tout aussi significative par le PAS et la streptomycine dans un cas de tuberculose miliaire pulmonaire survenue pendant le traitement à la cortisone d'un lupus érythémateux disséminé. Il est vrai que HULBERT et WALKER ont assisté à l'évolution fatale d'un cas de tuberculose miliaire greffée sur un lupus érythémateux disséminé aigu traité par ACTH, dans lequel la streptomycine s'est révélée inefficace. Inefficaces également la streptomycine et le PAS dans une tuberculose excavée du sommet gauche apparue chez un malade atteint de périartérite noueuse et soumis pendant cinq mois à un traitement hormonal discontinu avec ACTH ou cortisone. Chez un ancien tuberculeux, souffrant de spondylarthrite grave, et abacillaire depuis l'institution d'un pneumothorax abandonné onze ans plus tôt, l'administration de streptomycine durant un mois, suivie d'un traitement quotidien de 100 mg d'ACTH et de perfusion intraveineuse de PAS n'a pas empêché le réveil *in loco* de la tuberculose un mois après l'arrêt de l'hormonothérapie. Malgré l'amélioration consécutive à la reprise du traitement streptomycinique, la bacilloscopie est restée positive (PIERRE-BOURGEOIS).

CATHALA a surpris le développement d'une granulie, chez un enfant de 4 ans traité par la cortisone pour une recto-colite, quelques jours après arrêt du traitement.

Au passif de l'ACTH s'inscrivent encore 2 tuberculoses aiguës méningée et adéno-splénique au cours du traitement hormonal de 2 leucoses lymphoblastiques (JANBON) et 2 cas d'affection tuberculeuse (CANDELORO).

Les formes les plus variées à des stades divers de l'évolution de la tuberculose peuvent ainsi se développer, le plus souvent sans manifestations cliniques qui puissent permettre un diagnostic précoce. A cet état de chose s'ajoute le fait qu'il est trop onéreux pour le malade et, dans les cas où une thérapeutique hormonale doit être appliquée d'urgence, impossible d'exiger la recherche systématique de foyers tuberculeux muets. Par ailleurs les résultats seraient peu concluants et risqueraient de donner une fausse sécurité. Les difficultés quant à l'ampleur d'un tel dépistage sont aisément confirmées dans une observation de DOUMER. Il s'agit d'un malade atteint depuis six mois d'un syndrome œdémateux des membres inférieurs consécutifs à une thrombose ilio-fémorale. L'état général est très altéré; la température s'élève à 38 degrés malgré les antibiotiques. Les anticoagulants sont sans effet sur les œdèmes. Le traitement par l'ACTH ramène rapidement la température à la normale mais le malade décède après quelques jours. L'autopsie révèle une tuberculose intestinale absolument latente. Les auteurs supposent que la mort est survenue à la suite d'une brusque aggravation des lésions tuberculeuses sous l'effet de l'ACTH. Chez une femme de 49 ans, la rétrocession rapide des

troubles dûs à une recto-colite grave évoluant depuis seize ans est frappante sous administration pendant vingt-et-un jours de 50 mg d'ACTH mais une pleurésie séro-fibrineuse réagissant favorablement au PAS et à la streptomycine survient peu après et malgré l'arrêt de l'hormonothérapie, arrêt dicté par l'apparition de signes d'hyper-surrénalisme (BETHOUX). Une patiente de 41 ans demande sa réadmission en clinique pour une maladie d'Addison apparue durant les six semaines qui ont suivi un traitement hospitalier (à deux reprises et à six semaines d'intervalle, 600 mg en six et dix jours) et d'entretien à domicile à raison de 10 mg d'ACTH pendant quatorze jours pour une dermatite toxique de type exfoliatif et une arthrite rhumatismale (McINTYRE). Un jeune homme de 28 ans meurt de tuberculose miliaire quatre mois et demi après avoir présenté les premiers signes extérieurs d'un syndrome de Cushing; la température ne s'est élevée à 39-40 degrés que dans les huit derniers jours. A l'autopsie, on découvre une ancienne primo-infection pulmonaire, des lésions fraîches au niveau des ganglions trachéo-bronchiques et médiastinaux, et des foyers de dissémination dans les poumons, le foie, la rate, les reins, les surrénales et la moelle osseuse. Les surrénales sont hyperplasiées et il existe une synechie pleurale des deux côtés, avec un exsudat à droite (HEDINGER). Ce cas est intéressant car il indique la coïncidence entre l'existence d'une hyperfonction d'origine endogène et l'apparition d'une tuberculose. PIRART cite l'observation d'un ouvrier de 53 ans souffrant d'une maladie de Charcot et d'une atteinte cardiaque alarmante ayant justifié une cure de 2 g de cortisone en dix-huit jours. L'examen *post-mortem* révèle une tuberculose miliaire très riche en bacilles de Koch et des ulcérations tuberculeuses de l'intestin. C'est encore une tuberculose miliaire, fatale malgré un traitement énergique au PAS et à la streptomycine, qui survient plus de trois mois après l'administration continue d'ACTH puis de cortisone seule à raison de 50-150 mg par jour pour un lupus érythémateux aigu disséminé. La réaction inflammatoire est minime; les tubercules sont nombreux, les fibroblastes ne montrent que peu de tendance à localiser la nécrose; les cellules géantes sont absentes dans les poumons, les ganglions trachéo-bronchiques, le foie et la rate (DAVIDSON). BROSIUS signale une tuberculose disséminée consécutive à une médication par l'ACTH pour une arthrite rhumatismale.

On connaît l'influence néfaste des états de dénutrition post-gastrectomie sur l'éclosion et l'évolution de la tuberculose. VALENTI relate le cas d'un homme de 47 ans ayant subi quatre ans plus tôt une gastrectomie, qui reçoit un traitement cortisonique pour un processus arthritique de la hanche. L'autopsie montre une coxite tuberculeuse avec abcès froid, une bronchopneumonie tuberculeuse bilatérale, multi-cavitaire et biapicale, et une péricardite fibrino-exsudative. En fin GREVIN rapporte l'observation d'une jeune fille de 18 ans dont

un rhumatisme à localisation cardiaque grave impose un traitement par la cortisone (4525 mg) et l'ACTH (225 mg). La cuti-réaction négative, l'image thoracique normale et l'éloignement de toute contagion hospitalière ne justifiaient aucune méfiance. Après huit semaines de traitement, l'auteur décèle une primo-infection tuberculeuse d'allure sévère et bacillifère, avec virage de la cuti-réaction, qui cède heureusement à une thérapeutique spécifique.

La lecture de ces nombreuses observations suggère quelques commentaires que nous résumerons brièvement:

1. Toutes les formes de tuberculose peuvent apparaître pendant ou à la suite de l'hormonothérapie. Le cas GREVIN doit nous inciter à la prudence et nous commande de ne pas surestimer la sécurité qu'offrent une image thoracique normale et une cuti-réaction négative, quand on sait que cette négativité peut être confondue avec la période ante-allergique de la primo-inoculation ou apparaître dans certaines conditions.

2. Les complications tuberculeuses sont aussi fréquentes avec l'ACTH qu'avec la cortisone.

3. L'attention du médecin n'est souvent attirée que tardivement sur la nouvelle affection, tant les hormones sont capables de masquer les symptômes morbides.

4. La faible proportion des cas ayant répondu favorablement à un traitement spécifique même énergique pourrait être due au retard apporté à poser le diagnostic — par voie de conséquence à prescrire la thérapeutique adéquate — à la gravité naturelle et accrue par l'hormonothérapie de l'affection tuberculeuse, à l'arrêt brutal de l'administration des hormones qui provoque dans l'organisme déjà affaibli une spoliation prolongée des sécrétions, particulièrement de l'hypophyse et des surrénales. Faute de renseignements, nous écartons l'hypothèse de l'existence éventuelle de souches résistantes à la thérapeutique.

5. L'état général précaire de la majorité des patients, le pouvoir débilitant de la plupart des affections primaires suggèrent l'hypothèse que les hormones ne sont pas seules responsables de l'apparition d'une forme évolutive de tuberculose.

6. L'aspect assez typique des lésions tuberculeuses apparues sous hormonothérapie est caractérisé par la dissémination, l'absence d'organisation tissulaire défensive.

2) Influence de l'ACTH et de la cortisone sur l'évolution de la tuberculose humaine avec ou sans traitement antibacillaire.

Il sied de relever que peu d'auteurs ont administré de propos délibérés un traitement mettant en jeu les sécrétions hypophysaires

et cortico-surrénaliennes dans l'une ou l'autre forme de la tuberculose. La plupart y ont été amenés par l'inefficacité de la thérapeutique classique à juguler les manifestations locales et générales de l'affection et la connaissance de l'action des hormones sur les phénomènes généraux, action observée d'abord au cours de maladies non apparentées à la tuberculose, puis sur celle-ci également comme en font foi les observations résumées dans le chapitre précédent.

Les bases théoriques et pratiques devant justifier cette attitude étaient à tout le moins contradictoires et même défavorables. L'action anti-inflammatoire, dont découlent théoriquement les dangers de dissémination, s'oppose à la formation du granulome et à l'encapsulation fibreuse des lésions.

Si les premiers rapports n'ont pas supprimé toutes les craintes, ils ont du moins ouvert la voie à d'autres essais.

L'administration de cortisone pendant vingt jours n'a suscité aucune complication tuberculeuse chez deux addisoniens, dont l'un avait une réaction positive à la tuberculine (SALASSA). A son tour l'ACTH réduit la dyspnée grave d'un emphysémateux sans réactiver une ancienne tuberculose pulmonaire bilatérale fibreuse (GALDSTON). Chez 2 patients atteints d'arthrite tuberculeuse du genou, la raideur, la douleur spontanée et aux mouvements disparaissent, la tuméfaction cède, la vitesse de sédimentation s'abaisse lors de chaque cure de cortisone, tandis que la biopsie, la culture et le cobaye restent positifs (HENCH). A l'effet local, FREEMAN ajoute une action générale bienfaisante caractérisée par une reprise d'appétit, un sentiment de bien-être, une chute rapide de la température, une diminution de la toux et de la quantité d'expectorations et, après trois semaines, une baisse de la vitesse de sédimentation. Si l'opacité pulmonaire est moins dense, au moins chez 3 malades, la bacilloscopie demeure positive. Ainsi l'ACTH n'a provoqué, pendant cinq semaines, aucune aggravation de la maladie tuberculeuse chez 5 phthisiques, dont 3 avec lésions pulmonaires unilatérales et 2 avec lésions bilatérales disséminées.

L'étude que nous propose LE MAISTRE est tout aussi démonstrative. Il s'agit de 7 tuberculoses pulmonaires actives, dont 4 présentent conjointement une tuberculose laryngée. Quatre patients reçoivent de l'ACTH, 3 de la cortisone pendant dix jours et à la dose quotidienne de 100 mg. Chez tous les patients il y a une disparition rapide des signes locaux et généraux d'une affection aiguë, qui persiste pendant la période d'administration des hormones. En deux jours, la dysphagie cède complètement et l'amélioration de la phonation est évidente. Cette transformation des signes subjectifs est confirmée au niveau du larynx par une diminution de l'œdème et de l'infiltration, une régression de la granulation et un début d'épithélisation; ces modifications ne persistent pas après arrêt du traitement hormonal. Au niveau des poumons, les changements sont moins re-

marquables. En définitive, la cure de streptomycine provoque une guérison de la localisation laryngée et une très nette amélioration de la localisation pulmonaire. En contre-partie, il convient de mentionner le travail de WALLNER: les 6 patients, atteints de tuberculose pulmonaire étendue et laryngée, n'ont pas été influencés par une cure de dix à vingt-deux jours de cortisone ou d'ACTH, mais ont parfaitement réagi à la streptomycine.

Cette absence de modification de l'image pulmonaire sous ACTH est signalée chez 2 sujets de COMDEN; un troisième malade fait, à partir d'une tuberculose pulmonaire fibro-cavitaire avancée, une dissémination bronchogène. Tous les trois ont constaté une baisse importante du volume des expectorations — la bacilloscopie reste positive — et une diminution de la fréquence de la toux. Une asthmatique de 25 ans, porteuse d'une symphyse et de calcifications pleurales étendues, n'a eu à souffrir d'aucun remaniement des séquelles pourtant graves de la pleurésie pendant et à la suite d'une cure énergique d'ACTH (TURIAT). LOEFFLER, à propos d'un addisonien, pose la question de savoir si toutes les complications qui peuvent survenir pendant ou à la suite de l'hormonothérapie sont provoquées par celle-ci ou simplement le fait d'une coïncidence, d'autant que ce sujet en présentait déjà avant l'institution de ce traitement.

COSTE cite le cas d'un éthylique avec réactions sérologiques positives pour la luè et dont l'infiltrat excavé inter-cleido-hilaire gauche nécessita la prescription de PAS et de streptomycine. Une érythrodermie d'origine médicamenteuse est jugulée par un traitement à l'ACTH en association pendant cinq jours, puis seul pendant quinze jours. Le contrôle radiologique est favorable: il n'y a pas d'extension des lésions, au contraire, la régression de l'infiltrat et de l'excavation est notable. Il semble même que la combinaison streptomycine-cortisone chez un addisonien avec atteinte articulaire du genou gauche a eu l'influence la plus heureuse. BROWNE obtient un succès identique dans une maladie d'Addison et tuberculose pulmonaire. En effet cette dernière localisation fut très améliorée par une dose quotidienne de 50 mg de cortisone administrée simultanément avec la streptomycine et le PAS. THORN publie 2 cas favorables à la cortisone. L'un, une maladie d'Addison et tuberculose rénale active, est amélioré six mois encore après cessation du traitement; l'autre, une tuberculose intestinale, bénéficie d'une rémission depuis dix-huit mois. Cependant, un sujet qui souffrait d'arthrite rhumatismale et présentait une tuberculose pulmonaire stabilisée, a vu, après trois jours d'ACTH, réapparaître la toux; l'expectoration, légèrement hémoptoïque, contenait des bacilles (HOLLANDER).

Une péricardite séro-hématique est traitée par la cortisone avec un succès remarquable sur la température et l'épanchement. Il fut démontré plus tard qu'il s'agissait d'une péricardite tuberculeuse (MINET).

TRAUT signale chez un malade l'exacerbation d'un processus tuberculeux mais souligne avec vigueur le fait que nombre de ses patients, qui ont une tuberculose pulmonaire stabilisée, reçoivent cependant de la cortisone pour une autre affection et ne font pas d'évolution apparente de leur infection pulmonaire. MEYER, constate, à l'instar de COSTE pour la cortisone, l'heureux effet de l'adjonction d'ACTH à la thérapeutique spécifique chez 3 patients atteints de tuberculose trachéo-bronchique extensive et pulmonaire unilatérale qui n'avaient pas répondu à des essais de pneumopéritoïne, pneumothorax, PAS et streptomycine. Dans 2 cas la régression des lésions de l'arbre bronchique est saisissante et autorise l'exérèse. Malheureusement les suites opératoires sont fatales par fistule et défaillance cardiaque. L'examen histologique montre l'existence de zones caractéristiques de nécrose de caséification avec bonne formation du tissu fibreux périphérique. Mais il y a peu de tendance à la cicatrisation, et chez l'individu qui a fait une fistule broncho-pleurale, la tuberculose bronchique a un caractère extensif. Cette amélioration transitoire, locale et générale, est aussi mentionnée dans 5 observations de PIERRE-BOURGOIS. Les malades, des tuberculeux pulmonaires avérés dont les lésions sont considérées comme au-dessus des ressources thérapeutiques, ont tous présenté cette amélioration au moins subjective pour sombrer ensuite dans un état identique à celui du début, rapidement fatal dès l'arrêt du traitement ou la diminution des doses d'ACTH. Une seule amélioration s'est maintenue quatre-vingt-dix jours après la cessation du traitement, rendant possible une cure sanatoriale.

Des résultats très encourageants ont été obtenus par QUIRING, chez 11 patients: baisse de la vitesse de sédimentation globulaire et de la température, diminution du nombre des expectorations et régression des lésions. Seuls les cas de tuberculose pulmonaire grave, évolutive et toxique ou les antibacillaires paraissaient inefficaces, ont été retenus par les auteurs¹. En collaboration avec FAVEZ, DELA-LOYE publie l'observation d'un sexagénaire atteint de tuberculose pulmonaire bilatérale étendue, bacillaire et fébrile, et d'une laryngite ulcéreuse spécifique. Trois semaines de traitement par des injections intraveineuses d'hydrazide de l'acide iso-nicotinique ne peuvent empêcher, chez ce malade déjà cachectique, l'aggravation de l'état général et des lésions pulmonaires, ni l'apparition d'un pneumothorax spontané à gauche. L'administration conjointe de streptomycine et de cortisone — l'hydrazide est supprimé — provoque, en quatre semaines, la résorption de la majeure partie des lésions pulmonaires, la transformation complète de l'état laryngé avec récupération de la ponction, une transformation de l'aspect du patient et une augmentation de

1. FARBER J.E. et ROSS J. ont publié le cas d'une tuberculose pulmonaire traitée par la cortisone (Arizona medicine, avril 1953, p. 121-123). Il ne nous a pas été possible d'obtenir leur rapport.

poids de 13 kg. Une récente mise au point de FAVEZ groupe 12 malades, chez lesquels la cortisone, protégée par la streptomycine associée ou non au PAS, n'a donné lieu à aucun accident. L'absence de troubles cortisoniques de surcharge semble liée à l'application scrupuleuse des prescriptions diététiques capables de contrecarrer les effets métaboliques de l'hormone. Ces 12 patients se répartissent en II catégories. La catégorie I comprend 6 tuberculoses pulmonaires aiguës, étendues et cliniquement récentes. Deux sujets présentent en plus une méningite spécifique accompagnée, chez l'un, de tuberculose rénale et, chez l'autre, d'une paralysie des troisième et quatrième paires crâniennes gauches et d'un coma. La catégorie II compte 6 phthisiques chroniques dont 2 font depuis peu une poussée évolutive et un troisième présente une affection mentale rendant impossible l'administration de perfusions courtes de PAS. Chez ces derniers, la cortisone n'a eu aucune action, hormis la régression des plages évolutives relativement fraîches. Les sujets de la catégorie I ont tous bénéficié de manière étonnante tant au point de vue pulmonaire que de l'état général de quatre à six semaines de corticothérapie. L'état clinique des deux méningites est satisfaisant et la paralysie des troisième et quatrième paires a totalement rétrocedé.

La forme méningée de la tuberculose compte des succès aussi éclatants. En 1950 déjà, PREVOST et AMYOT, de Montréal (cité par FORTIER), associent la cortisone intramusculaire, la streptomycine intramusculaire et intra-thécale et le PAS *per os* dans une tuberculose à localisation méningée accompagnée de lésions exudatives du sommet pulmonaire droit. Les opacités pulmonaires disparaissent, ainsi que la symptomatologie méningée. KINSELL traite par l'ACTH 2 méningites qui s'aggravent malgré les agents antibacillaires. Le liquide céphalo-rachidien se normalise et les patients guérissent. Pour cela, la chimiothérapie doit être intensive pendant et après le traitement hormonal. C'est aussi l'opinion de PARAF qui, par association d'ACTH, streptomycine et PAS, obtient une chute rapide du nombre des éléments figurés dans le liquide céphalo-rachidien. Blocage de l'effet de la toxine tuberculeuse, éclatement des barrières qui entourent le bacille de Koch, sensibilité plus grande de celui-ci à la chimiothérapie, tels seraient les effets de l'ACTH pour KINSELL.

SHANE, CLOWATER et RILEY qui ont traité avec succès une méningite tuberculeuse, compliquée d'un bloc du canal rachidien, par la cortisone à hautes doses pendant plus de sept mois, supposent que la cortisone modifie la réponse inflammatoire au point de prévenir la formation des exsudats et même de dissoudre ceux qui se sont déjà constitués, supposition qui serait justifiée puisque leur cas a comporté une reperméabilisation complète.

Dans un second rapport, SHANE et RILEY relatent en plus du cas déjà cité, l'évolution de 6 méningites tuberculeuses extrêmement

graves dont le traitement a débuté ou a été poursuivi au Point Edward Hospital depuis le mois d'octobre 1951. La thérapeutique habituelle ayant échoué, l'adjonction de cortisone a eu une heureuse influence dans la majorité des cas. En effet, 2 décès seulement ont été enregistrés: chez le premier, l'autopsie a révélé un infarctus de l'hémisphère droit sur base d'endartérite méningée spécifique avec tuberculose miliaire des poumons et de la rate — aucune amélioration au cours de deux semaines de traitement cortisonique — et chez le second, qui n'a pas bénéficié de douze jours de cortisone, une hydrocéphalie interne moyenne, un important exsudat de la base du cerveau mesurant près de 6 cm d'épaisseur et formé de blocs de fibrine et de tissu de granulation tuberculeux, des lésions d'endartérite et une miliaire des poumons, de la rate et du foie. Les lésions miliaires sont formées d'un matériel hyalin, sans structure, peu infiltré de lymphocytes et d'aspect inactif.

Les cas favorables groupent 2 blocs intrarachidiens, une rechute, un subcoma et une intolérance à la streptomycine se manifestant par des réactions convulsives qui nécessitent une interruption du médicament. Les doses quotidiennes de cortisone sont relativement élevées — tous ont présenté un faciès cushingoïde et la plupart, une glucosurie transitoire — puisqu'elles varient de 200 à 300 mg pour des sujets dont l'âge va de 9 mois à 36 ans et la posologie n'est abaissée que graduellement en se fondant sur l'état clinique et l'examen du liquide céphalo-rachidien. Il est essentiel que la chimiothérapie soit intense et adaptée à chaque cas, perpétuée au-delà de l'arrêt de la corticothérapie. Les antibiotiques habituellement associés ont été la streptomycine et le PAS; mais les dérivés de l'acide iso-nicotinique, en cas d'inefficacité ou intolérance de l'un des précédents, ont été utilisés avec succès.

L'amélioration du pronostic, la simplification du traitement — la ponction lombaire n'est plus une voie obligée d'introduction des antibacillaires, ponctions et médicaments favorisent l'irritation des méninges et la formation d'un bloc, et ne sert plus que comme moyen de contrôle de l'évolution du liquide céphalo-rachidien — et l'absence de réactivation des lésions tuberculeuses, leur régression même, sont avec la reperméabilisation des espaces méningés les meilleurs atouts en faveur de l'association des hormones comme adjuvants dans le traitement des méningites tuberculeuses. Les délais sont encore insuffisants pour oser parler de guérison dans 4 nouveaux cas où l'amélioration a été tout aussi démonstrative. Ces résultats sont confirmés dans une étude de BARNARD sur 30 cas de méningites tuberculeuses où la cortisone a été prescrite *per os* et par voie intra-thécale. Les causes d'inefficacité des antibiotiques (la mort survient avant l'action des médicaments — les lésions d'endartérite provoquent des thromboses et l'ischémie de centres vitaux — les exsudats fibrineux de la base du crâne protègent les bacilles de

Koch et prédisposent aux troubles mécaniques) devraient théoriquement être écartés s'il est vrai que les hormones sont susceptibles de permettre une survie, d'agir comme agents anti-inflammatoires, d'inhiber la formation du tissu de granulation et de lyser les exsudats préexistants. La preuve de l'action anti-inflammatoire de la cortisone est faite. Qu'il suffise, pour s'en convaincre, de comparer, comme nous le propose l'auteur, l'évolution du liquide céphalo-rachidien des méningites traitées selon la méthode classique et de celles qui ont bénéficié de l'adjonction de cortisone. Chez ces dernières, le retour de l'albumine et des éléments cellulaires à la normale se fait trois fois plus rapidement; le même effet remarquable vaut pour la température. L'action de la cortisone sur l'exsudat préformé serait moins évidente, à en juger d'après la clinique et les autopsies. Il n'en demeure pas moins que les investigations n'ont pas révélé de dissémination des lésions dans les méninges ou dans les poumons, dont l'atteinte est souvent concomitante. Sur ce point, comme sur le premier, BARNARD et SHANE ont une opinion semblable.

CHAPITRE. III.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION No 1. — K... VI., 19 ans, étudiant.

Ce malade présente une poussée fébrile le 6 décembre 1952, accompagnée d'une toux sèche et d'un peu de vertiges. L'examen médical à domicile ne permet pas de déceler la cause de l'affection: les sulfamidés et la terramycine ne modifient pas le tableau clinique.

A l'entrée en clinique, le 17 décembre 1952, on note une importante dissociation sphgmothermique, une vitesse de sédimentation globulaire à 18 et 38 mm en 1 et 2 heures. Les globules blancs sont au nombre de 4,900 par mmc. dont 35 % de non segmentés, 30 % de segmentés, 12 % de monocytes et 22 % de lymphocytes. A deux reprises, les réactions d'agglutination sont négatives: la réaction de Mantoux elle-même est négative.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire miliaire n'est posé avec certitude qu'au bout d'une semaine et sur le vu d'une deuxième radiographie pulmonaire. Le traitement habituel de cette affection débute le 24 décembre par des injections intramusculaires de streptomycine (2 g par jour jusqu'au 1^{er} janvier 1953, puis 1 g par jour), l'administration orale de PAS (12 g par jour) et de rimifon (300 mg par jour). La température, qui oscillait entre 38 et 39 degrés, baisse graduellement dès le quatrième jour jusqu'à 37,5 degrés; la vitesse de sédimentation, qui avait atteint 28 et 50 mm, chute à 15 et 40 mm le 10 janvier. Enfin l'asthénie régresse et le poids, qui avait passé en deux semaines de 62 à 57 kg remonte rapidement à 59,100 kg le 9 janvier.

Un examen du fond de l'œil, pratiqué le 23 décembre, ne révèle aucune altération, mais le 6 janvier, des foyers blanchâtres apparaissent à l'œil gauche. Leur présence et leurs caractères de spécificité se précisent encore et, le 13 janvier, l'atteinte est bilatérale. Conjointement à ces manifestations chorioretiniennes s'amorce une reprise lente de la température qui atteint son maximum à 39,7 degrés le 13 janvier et décline aussitôt. La possibilité d'une fièvre médicamenteuse paraît être la seule étiologie plausible de cette poussée fébrile et la streptomycine est supprimée le 14 janvier; le 16, surgit un érythème scarlatiniforme, hautement prurigineux et envahissant le thorax. Une nouvelle poussée érythémateuse survient, avec atteinte de tout le corps et fièvre à 40 degrés, le 20, dès la première injection de streptomycine.

Le 21, un troisième rash se manifeste lors de l'ingestion de PAS. Les manifestations cutanées, cardiaques et rénales de la toxicodermie commandent impérativement l'arrêt immédiat de toute thérapeutique antimicrobienne alors que le patient n'a reçu que 33 g de streptomycine, 356 g de PAS et 8100 mg de rimifon.

Le 23 janvier, l'examen clinique révèle une éruption rouge bordeaux, purpurique, en efflorescences très serrées et légèrement surélevées aux deux membres inférieurs. Le signe du lacet est fortement positif; les plaquettes sont au nombre de 107.000. Cependant les autres tests de la crase sanguine sont dans les limites physiologiques. Les antihistaminiques et la calcithérapie sont inefficaces et, le 26, le purpura atteint tout le corps: la face est bouffie, l'œdème palpébral important, il existe un hydroa labial et des adénopathies cervicales et axillaires bilatérales. La température est normale, la vitesse de sédimentation globulaire écrasée à 2 et 4 mm. La formule leucocytaire indique 58.000 éléments avec plus de 11.000 éosinophiles et de très nombreuses cellules histioplasmocytaires. Dans la nuit du 26 au 27 apparaissent des signes cérébraux graves: agitation, délire, spasmes faciaux, convulsions, cris, monoplégie transitoire du bras droit, hyperréflexie aux membres inférieurs avec clonus des pieds et des rotules, signe de Babinski bilatéral, incontinences des sphincters.

Du 27 janvier au 1^{er} février 1953, 900 mg de cortisone sont administrés et les manifestations cardiaques (tachycardie, bruit de galop, modifications électrocardiographiques, chute de la tension artérielle), rénales (oligurie, albuminurie) et cérébrales régressent. L'atteinte cutanée cède également. Un timide essai de traitement au PAS est stoppé devant la reprise de température et de la toxicodermie.

Enfin, le 13 avril, une cure de désensibilisation par les microdoses de streptomycine est tentée, qui n'est accompagnée que de faibles et passagères manifestations cutanées, si bien qu'à partir du 12 juin il devient possible d'administrer la streptomycine à raison de 2 injections de 1 g par semaine, posologie qui est encore maintenue à l'heure actuelle.

En résumé: l'apparition d'une toxicodermie grave oblige à l'arrêt précoce de la thérapeutique antibacillaire dans la forme miliaire de la tuberculose pulmonaire, et nécessite une brève cure de cortisone. Les craintes liées à cette décision étaient d'autant plus justifiées que, malgré les antibiotiques, des lésions oculaires de dissémination tuberculeuse s'étaient manifestées. L'arrêt prolongé du traitement spécifique et la corticothérapie n'ont pas empêché l'amélioration de progresser régulièrement tant au niveau des poumons que du fond de l'œil. Le patient a repris actuellement ses occupations.

DISCUSSION

Certains aspects méritent d'être relevés dans cette observation qui, s'ils ne justifient pas une attitude thérapeutique non conforme aux principes en vigueur, la distinguent d'observations où l'écllosion d'une tuberculose pulmonaire miliaire est apparue pendant ou sitôt après l'administration d'ACTH ou de cortisone et a résisté à l'action d'un traitement spécifique.

En premier lieu, relevons ici l'existence d'un diagnostic certain, confirmé par la présence ultérieure de foyers chorio-rétiniens, et l'application d'une médication antibacillaire suffisamment intense pour juguler ordinairement les manifestations générales et locales initiales de l'affection. Il n'est pas indifférent d'admettre que les lésions du fond de l'œil existaient virtuellement avant le traitement ou sont contemporaines de celui-ci; leur apparition tardive, deux ou trois semaines après le début de la thérapeutique, plaide en faveur de la seconde hypothèse et d'un processus morbide particulièrement agressif et extensif. Ces faits nous ont incité à combattre les manifestations de la toxicodermie, d'abord avec les moyens habituels. Cependant leur inefficacité et l'état désespéré du patient ont finalement annihilé nos préventions contre l'usage de la cortisone.

En second lieu cette observation s'oppose, par son évolution favorable, à la majorité des observations publiées dans la littérature. Comment expliquer cette différence? Sans vouloir les sous-estimer, les facteurs favorables nous paraissent peu nombreux et d'importance très relative: forme de tuberculose déjà diagnostiquée et surtout ayant bénéficié d'un traitement spécifique intense mais court, brièveté de la cure cortisonique. Quant aux facteurs aggravants, nous les résumerons comme suit: importante altération de l'état général secondaire aux manifestations cardiaques, rénales et cérébrales de l'allergie médicamenteuse, tuberculose à caractère extensif, arrêt prolongé des antibacillaires et particulièrement durant la corticothérapie. Si l'équilibre n'a pas été rompu en faveur de ces derniers, il semble bien qu'on puisse l'imputer à la non interférence de la cortisone sur le bacille de Koch et les lésions tuberculeuses, interférence qui se manifesterait essentiellement dans le sens d'une augmentation de la pullulation microbienne, d'une rupture des barrières tissulaires avec dissémination bronchogène ou vasculaire. De plus, il n'est guère plausible d'invoquer la possibilité d'une imprégnation prolongée de l'organisme par les antibiotiques, imprégnation capable d'inhiber une action défavorable de la cortisone.

Qu'il nous suffise, pour l'instant, de constater que la corticothérapie n'a pas, dans le cas présent et dans les conditions définies, eu les conséquences fâcheuses rapportées par de nombreux auteurs.

OBSERVATION No 2. — M... M.-L., 17 ans, repasseuse.

Au début du mois de février 1953, des difficultés à l'atelier provoquent des troubles divers tels qu'insomnies, inappétence, crampes d'estomac, nervosité et amaigrissement. A la fin du mois, se situe un épisode «grippal» qui évolue en deux semaines. Pourtant la guérison n'est pas complète puisqu'il persiste une toux indolore,

accompagnée de crachats muco-purulents. La température n'est pas contrôlée et la jeune fille continue à travailler dans une atmosphère d'hostilité qui accroît encore la nervosité et les troubles digestifs.

A la mi-août s'installent progressivement une lassitude générale et une dyspnée importante; la toux et l'expectoration augmentent, la température atteint 38 degrés. Au bout de trois semaines, la fièvre subsiste, la dyspnée est plus intense et l'amaigrissement devient alarmant. Le 7 septembre, la malade est hospitalisée.

Examen clinique.

La patiente est dans un état cachectique; les téguments sont pâles et secs. Les lèvres et les extrémités ont une teinte cyanotique. On palpe des adénopathies axillaires à droite et inguinales bilatérales. La température est à 39 degrés.

Il existe une tachypnée intense; la température est bruyante avec tirage sus-sternal. Toux fréquente, indolore, expectoration jaune-verdâtre contenant des bacilles de Koch. L'auscultation révèle des râles sous-crépitaux inspiratoires sur les deux plages et de nombreuses sibilances. Le film confirme le diagnostic de tuberculose pulmonaire micro-nodulaire et permet de déceler au sommet gauche de petites clartés arrondies suspectes d'excavation.

Le pouls est mou, rapide et régulier; la tension artérielle humérale s'élève à 12/6,5 cm de Hg. Le tracé électrocardiographique montre un complexe QRS de bas voltage, un segment ST légèrement surélevé en DI et des ondes T plates dans les dérivations standard. Axe droit. Les bruits du cœur sont purs. Au fond de l'œil on ne décèle aucune lésion spécifique, aussi bien à l'examen pratiqué le jour de l'hospitalisation que lors des contrôles ultérieurs.

Appétit médiocre. Selles liquides depuis quelques jours. Langue rôtie, lisse. Le foie est sensible et dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Absence de splénomégalie.

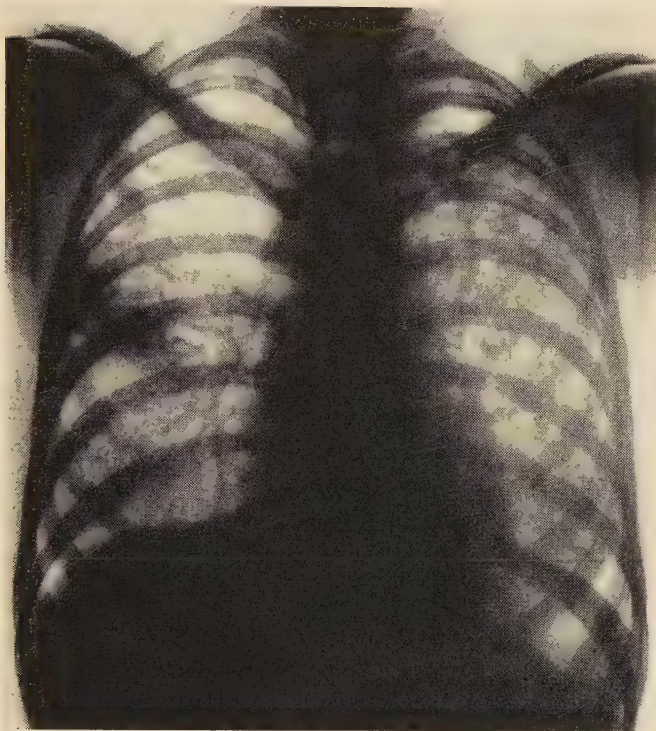
Les mictions sont aisées, les loges rénales souples et indolores. Il existe une légère albuminurie à 0,1 g/l et le sédiment contient des leucocytes.

Examens de laboratoire.

La vitesse de sédimentation est accélérée à 56 et 93 mm en 1 et 2 heures. La formule sanguine présente le tableau d'une anémie normochrome à 3.710.000 globules rouges; les globules blancs sont au nombre de 25.000 avec forte déviation à gauche. Urée sanguine à 0,37 g/l. Prodiges totaux à 80 g/l. Les tests de floculation sont positifs à l'exception du thymol et de la céphaline-cholestérol.

Traitement et évolution.

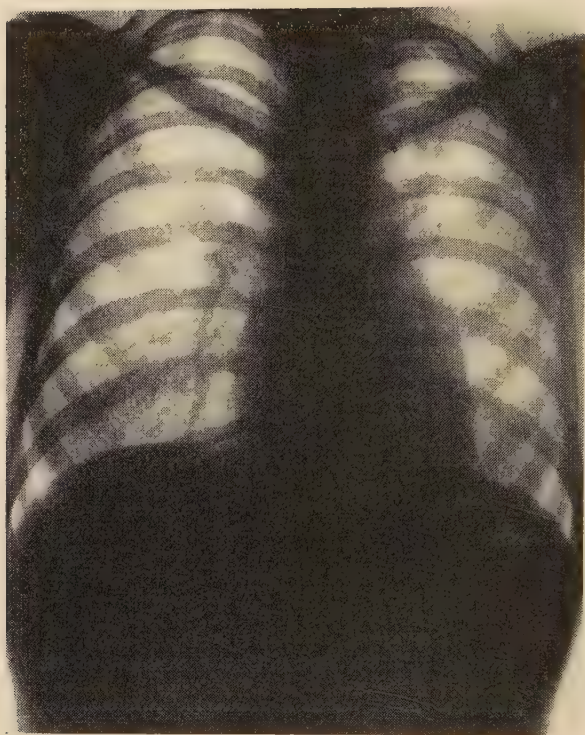
Le traitement classique est institué dès le premier jour d'hospitalisation et comprend l'association de streptomycine, de PAS et de rimifon aux doses usuelles. Malgré la crainte d'une libération massive et dangereuse de toxine tuberculeuse par action trop brutale des antimicrobiens et l'apparition d'un décubitus sacré le 17 septembre, une amélioration passagère se dessine: l'auscultation pulmonaire est



Radiographia du 10. 10. 53

moins bruyante, la dyspnée moins intense. Pourtant la radiographie (21. 9.) indique que les foyers exsudatifs sont plus volumineux, les géodes apicales à gauche plus apparentes. La température baisse à 38 degrés non sans avoir présenté 3 clochers à 39,5-40 degrés, la leucocytose descend à 15.750 (18. 9.) et la vitesse de sédimentation globulaire à 25-62 mm (25. 9.); l'appétit renaît.

Cependant les transfusions sont impuissantes à freiner l'anémie (3.030.000 globules rouges par mmc. le 8. 10.); la leucocytose va osciller entre 18.350 et 26.000 éléments et sera caractérisée, comme au début par une forte déviation à gauche de la formule d'Arneth et la faible proportion relative des lymphocytes. Le 9 octobre une nouvelle escarre se forme dans la région trochantérienne à gauche; le 10, l'auscultation décèle une respiration soufflante à droite et la radiographie (10. 10.) confirme l'existence d'un processus broncho-pneumonique de la base du lobe supérieur, la présence d'une importante excavation sous-pariétale, infra-claviculaire gauche, avec bronche de drainage. Le poids passe de 42,500 kg (24. 9.) à 38,800 kg (5. 11.). A fin octobre, on note une respiration rude, des râles consonnants



Radiographie du 14.11.53

bilatéraux et des zones d'emphysème vicariant. Le 30 octobre, à deux reprises, les selles sont teintées de sang. Le 31, la température atteint subitement 40 degrés; quatre jours plus tard (3.11.) la patiente est afébrile et à bout de résistance.

Ainsi pendant deux mois, l'administration des antibacillaires (86 g de streptomycine, 778 g de PAS et 23.000 mg de rimifon) a été vaine et incapable d'enrayer l'évolution locale de la tuberculose et sa répercussion sur un organisme déjà très affaibli. Une cure de cortisone (100 mg par jour) est instaurée le 4 novembre. L'effet subjectif est quasi immédiat: l'appétit est excellent, le poids augmente de 2,100 kg en dix jours et atteint 46.400 kg le 17 décembre, puis se stabilise autour de 43 kg, la dyspnée régresse. Les lésions de décubitus prennent un aspect bourgeonnant qu'elles n'avaient pas jusqu'ici. L'auscultation ne révèle plus de bruits adventices (25.11.); l'intensité et la rapidité de la régression des lésions exsudatives pulmonaires sont encore plus frappantes (14.11.), les géodes ne conservant que des limites extrêmement floues. La température d'abord inférieure à 37 degrés, se maintient à partir du

15 novembre entre 37 et 37,4 degrés; le pouls est synchrone. La vitesse de sédimentation globulaire chute à 8 et 34 mm (16. 11.) pour ne plus dépasser ces chiffres; enfin la leucocytose baisse jusqu'à 13.550 (21. 12.) avec diminution du taux des neutrophiles non segmentés (19,5 %) et augmentation des monocytes (12,5 %) et des lymphocytes (16,5 %).

Une tentative d'arrêt de toute thérapeutique est faite le 12 décembre pendant trois jours, à laquelle correspond une reprise immédiate de la température. Au cours de cette deuxième phase du traitement, ont été administré 3900 mg de cortisone, 39 g de streptomycine, 471 g de PAS et 9750 mg de rimifon. La cortisone est alors remplacée (15. 12.) par l'ACTH à la dose de 150 unités par jour, puis 80 unités dès le 23 décembre, jusqu'au 5 janvier 1954. Brusquement, le 27 décembre, la patiente fait un pneumothorax spontané à gauche. La bacilloscopie, après négativation passagère sous corticothérapie est, cette fois, franchement négative; la collapsothérapie réalise ainsi ce que ni l'ACTH, ni la cortisone, conjointement aux antimicrobiens, n'avaient pu obtenir. La réexpansion du moignon collabé s'est rapidement amorcée et, à la mi-janvier 1954, ont été pratiquées les premières insufflations en vue d'obtenir le pneumothorax et de permettre ultérieurement l'obtention d'un PNO par libération d'adhérences médiastinales. Au cours de cette troisième phase et jusqu'au 6 janvier 1954, 1530 unités d'ACTH ont été administrées, associées à 23 g de streptomycine, 257 g de PAS et 5350 mg de rimifon. A partir du 6 janvier, les antibacillaires seuls ont été conservés.

En résumé: les antibacillaires à hautes doses sont impuissants à enrayer l'évolution d'une tuberculose pulmonaire miliaire vers la bronchopneumonie spécifique, la formation d'une volumineuse géode apicale gauche et l'aggravation de l'état général déjà chancelant chez une jeune fille de 17 ans. L'administration simultanée de cortisone, puis d'ACTH provoque une résurrection de l'état subjectif, un nettoyage radiologique et stéthacoustique des poumons, impressionnant par sa rapidité et son étendue, sans pourtant modifier le volume de l'excavation préexistante ni empêcher la formation d'un pneumothorax spontané du même côté. A souligner le fait que, durant la corticothérapie, ni dissémination bronchogène ou par voie sanguine, ni formation d'un exsudat bacillifère n'ont été enregistrées. Par ailleurs, le pronostic, quoique réservé, est meilleur qu'il n'était avant les hormones.

DISCUSSION

Deux faits au moins nous permettent d'établir une comparaison avec l'observation précédente: tuberculose pulmonaire miliaire, traitement antibacillaire intense. Mais l'importance de l'atteinte pulmonaire, la bacilloscopie positive, la mauvaise résistance d'un organisme débilité et profondément intoxiqué par le bacille de Koch, enfin la mise en œuvre tardive de la thérapeutique confèrent à ce cas un caractère particulier. L'absence de manifestations oculaires spécifiques n'en diminue point la gravité.

Nous croyons inutile de répéter que toute tuberculose évolutive est une contre-indication formelle, dans l'opinion générale et malgré un nombre croissant de rapports contradictoires, à l'utilisation de la

cortisone et de l'ACTH dans un but curatif adjuvant. Cependant, certaines propriétés de ces hormones, dont le mécanisme d'action est encore obscur, sont susceptibles de justifier leur application dans cette observation: action sur les signes morbides généraux (température, asthénie, anorexie), action sur les phénomènes inflammatoires et congestifs au niveau des poumons avec, comme corollaire, action sur la dyspnée et la cyanose. Enfin, la crainte d'une évolution fatale à brève échéance a été déterminante pour décider le début de la corticothérapie.

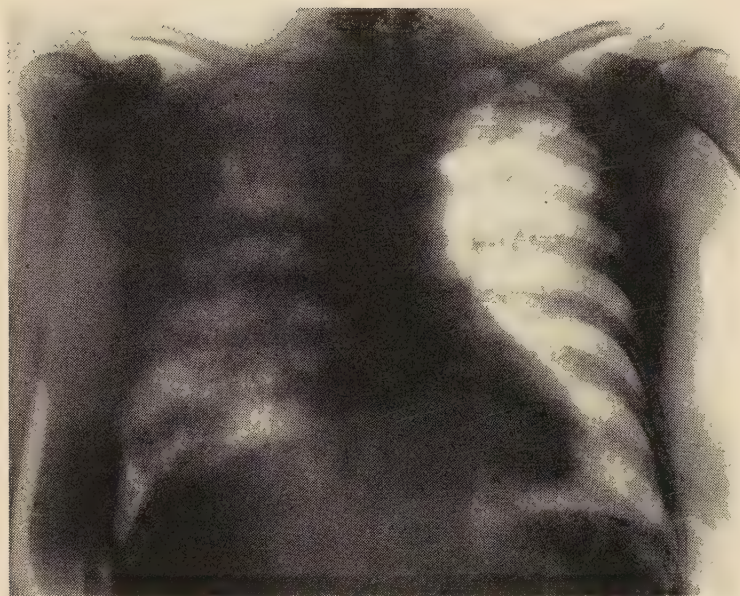
Les résultats enregistrés confirment et dépassent nos prévisions les plus optimistes tant par la rapidité que par l'étendue des modifications du tableau clinique. Il n'est pas inutile de souligner également l'apparition paradoxale, synchrone avec le début de la corticothérapie, d'un tissu de granulation au niveau des lésions de décubitus, l'absence de complications méningées et intestinales — la possibilité d'une tuberculose intestinale, comme étiologie du melaena, n'a pas été contrôlée par la pratique d'examens radiologiques et bactériologiques — ou de manifestations d'hypercorticisme.

OBSERVATION No 3. — W... B., 77 ans, ancienne lessiveuse.

Une sœur de la patiente est décédée à l'âge de 35 ans de tuberculose pulmonaire. Madame W. a 4 enfants qui sont tous en bonne santé. De nature malingre, elle a été sujette à diverses affections dont la plus importante, le diabète sucré, a été décelée en 1943 à l'occasion d'un zona. Le régime est mal suivi, les injections d'insuline sont irrégulières et au début février 1953 (12. 2.) la patiente est hospitalisée en clinique médicale pour une affection des voies respiratoires et une décompensation du diabète.

Examen clinique.

L'état de nutrition est très déficient. Les pommettes sont rouges, les lèvres et les extrémités cyanosées. Les artères périphériques pulsent normalement; le pouls est régulier, rapide; les bruits du cœur sont purs avec égalisation des silences. La tension artérielle humérale s'élève à 12/7 cm de Hg. L'anorexie est grande et la soif intense. Le foie, indolore, dépasse de un travers de doigt le rebord costal. Il existe de la dyspnée au repos avec tachypnée. Toux fréquente, expectoration abondante, muco-purulente et hautement bacillifère (Gaffky IV). Toute la plage pulmonaire droite présente une submatité où les vibrations sont faiblement transmises. La respiration y est rude, avec un souffle tubaire à l'apex et de nombreux râles après la toux. La radiographie du 13 février montre une opacité de l'hémithorax droit respectant toutefois le tiers externe de la base pulmonaire. L'examen ophtalmologique révèle une cataracte sénile bilatérale, une sclérose vasculaire modérée et des signes de rétinopathie diabétique. La température oscille entre 37 et 38 degrés.



Radiographie du 13. 2. 53

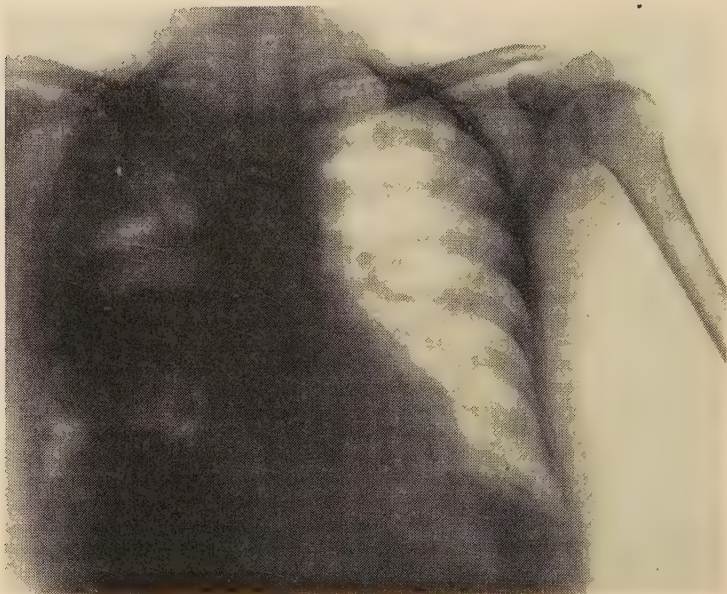
Examens de laboratoire.

Vitesse de sédimentation globulaire: 7 et 13 mm en 1 et 2 heures (hémococoncentration) le 12. 2. et 40-67 mm le 4. 3. La formule sanguine indique 4,970,000 globules rouges, 98 % d'hémoglobine et 17.150 globules blancs dont la répartition est la suivante: non segmentés 21,5 %, segmentés 64,5 %, basophiles 0,4 %, éosinophiles 0, monocytes 7 % et lymphocytes 6,5 %. Urée 0,25 g/l. Protides totaux 75 g/l. Albumines 32 g/l. Globulines 43 g/l. Rapport albumine/globulines 0,75. Tous les tests de floculation sont positifs.

Traitement et évolution.

Si les signes de déshydratation disparaissent rapidement, la ré-équilibration du diabète est difficile à obtenir et nécessite de fréquentes modifications de la posologie insulinaire. Quant à l'affection tuberculeuse, elle fait l'objet d'une prescription quotidienne, puis bi-hebdomadaire de streptomycine, de rimifon dès le 6 mars et enfin de PAS à partir du 6 mai.

Cette association successive des antimicrobiens a été dictée par l'évolution clinique. En effet, si la moyenne journalière des expectorations a baissé de moitié, si les bacilles de Koch ne sont plus décelables à l'examen direct dès le 16 avril, si la température devient quelque peu irrégulière à partir du début mai pour se maintenir autour

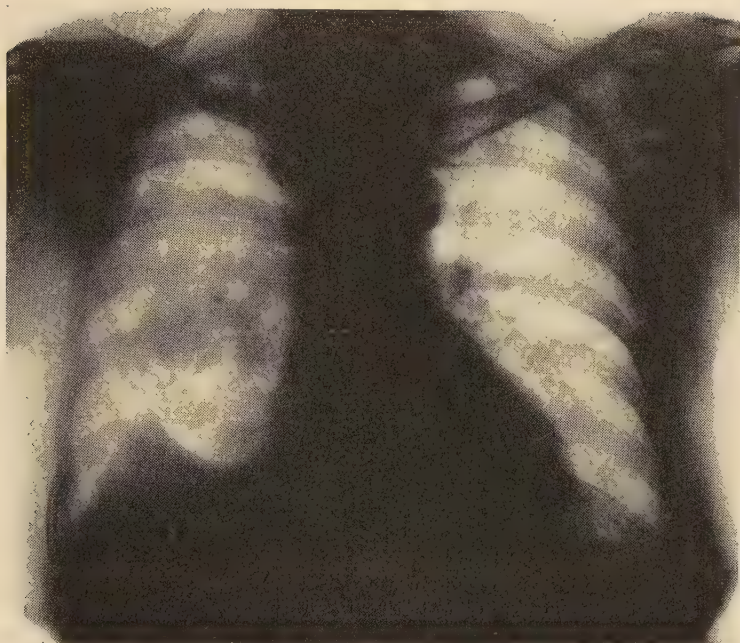


Radiographie du 25.4.53

de 37 degrés, il n'en demeure pas moins que les opacités pulmonaires augmentent en densité et en étendue et qu'un éclaircissement parahilaire est suspect d'excavation, que la vitesse de sédimentation globulaire et les leucocytes — la répartition de la formule leucocytaire voit une diminution des neutrophiles non segmentés et une forte augmentation des lymphocytes — ne sont guère modifiés, et enfin que l'état général s'aggrave lentement et sûrement comme en témoigne la chute pondérale de 43,300 kg (12.2) à 37,800 kg (22.5.), malgré 82 g de streptomycine, 16.000 mg de rimifon et 97,5 g de PAS.

Une cure de cortisone est alors instaurée le 28 mai 1953 conjointement aux médicaments déjà utilisés. L'allergie tuberculinique, vérifiée par la réaction de Mantoux, est positive aussi bien avant la corticothérapie (26.5.) qu'au début de celle-ci (31.5.). Très vite l'expectoration tarit, la température est afébrile et les lésions pulmonaires régressent; la cortisone est alors supprimée le 30 juillet (dose totale de 6.350 mg). Le poids, très instable pendant le traitement hormonal, augmente dès lors jusqu'à 42,400 kg le 22 décembre. Les foyers tuberculeux ne sont plus visibles que dans la région parahilaire et médiane de la plage pulmonaire droite tandis que la coupole diaphragmatique, fortement attirée vers cette région, tend de plus en plus à reprendre un aspect normal.

Actuellement (6.1.54.) la patiente a reçu au total 151 g de streptomycine, 61,900 mg de rimifon et 547 g de PAS. Il semble que



Radiographie du 11. 11. 53

la chimiothérapie ait atteint un point mort et soit incapable de créer de nouveaux progrès. D'autre part, l'absence de bacilles de Koch ne permet pas le dosage de leur sensibilité aux antimicrobiens.

En résumé: Un diabète avec dénutrition grave nécessite l'hospitalisation en clinique d'une femme de 77 ans qui se plaint par ailleurs d'une affection des voies respiratoires. Les examens pratiqués décèlent une tuberculose pulmonaire unilatérale étendue et bacillifère, qui réagit mal à l'administration des antibacillaires usuels. L'action conjointe de la cortisone, à la dose quotidienne moyenne de 100 mg est impressionnante tant sur les phénomènes morbides généraux que locaux. De plus, aucune dissémination bronchogène controlatérale n'est à déplorer durant la corticothérapie. L'augmentation passagère de la glucosurie, sous cortisone, a été facilement jugulée par des doses plus élevées d'insuline.

DISCUSSION

Cette observation est caractérisée par l'apparition d'une forme pneumonique de la tuberculose chez une diabétique âgée et décom-

pensée. La corticothérapie, susceptible d'intensifier les désordres du métabolisme hydrocarboné et d'accentuer ainsi l'influence néfaste attribuée au diabète sur l'évolution d'une tuberculose, n'a pas soulevé de problèmes qui ne puissent être résolus par des modifications successives de la posologie insulinique.

Les lésions inflammatoires et congestives surtout ont bénéficié de l'adjonction de la cortisone aux antibacillaires et régressé de façon remarquable. Si le nettoyage radiologique n'est pas aussi complet que dans l'observation 2, cela tient au type (pneumonie massive) et au stade (Ranke III) différents de la maladie, à l'âge de la patiente et probablement à la présence antérieure de lésions de caractère fibreux. Quoi qu'il en soit, l'action anti-inflammatoire de la cortisone est amplement confirmée et semble ainsi faciliter la pénétration et l'action spécifique des anti-bacillaires. Elle est comparable, dans le domaine de la thérapeutique, au rôle souvent assigné à une cure streptomycinique: assurer, avant la création du PNO, le maximum de garantie en vue de son efficacité ultérieure, efficacité qui dépend fréquemment de la présence et de l'abondance des lésions congestives entourant un système cavitairé; leur résorption, sous streptomycine, n'est plus alors un obstacle au collapsus. Notons enfin que la réaction de Mantoux n'a pas été inhibée par la cortisone.

OBSERVATION No 4. — J... I.M., 47 ans, ménagère.

Dans les antécédents familiaux, on note que la mère de Madame J. est décédée des suites d'une pleurésie et qu'un de ses frères a été atteint d'une méningite tuberculeuse incurable.

En 1933, un premier accouchement est suivi de l'apparition des symptômes d'une annexite. Six ans plus tard, des douleurs abdominales font suspecter une appendicite aiguë. L'intervention révèle de nombreux neuromes au niveau de l'appendice et la présence d'un ulcère de caractère nettement tuberculeux à 30 cm de la valvule iléo-cæcale. En 1940, lors d'un curettage, l'examen gynécologique indique une tuméfaction annexielle droite, témoin probable de l'affection déjà mentionnée, et le transit parle en faveur d'adhérences intestinales. L'inoculation au cobaye des urines et des selles est négative.

Une nouvelle grossesse, en 1943, est terminée par césarienne. Peu après survient une pleurésie droite traitée à domicile, et enfin, durant l'automne 1945, une hémoptysie grave met l'accent sur le développement prédominant de l'atteinte pulmonaire. Mais ce n'est qu'au mois d'août 1946 que la patiente accepte un court séjour hospitalier en clinique, complété par une longue cure sanatoriale, pour des phénomènes congestifs pulmonaires apparus quatre mois plus tôt. L'état général est médiocre, le poids atteint 61,500 kg. La température est afébrile. La bacilloscopie est fortement positive et il

existe une géode sous-claviculaire droite. La création d'un pneumothorax thérapeutique est tentée en vain. L'amélioration suscitée par la cure sanatoriale est passagère et Madame J. est hospitalisée pour la deuxième fois le 5 décembre 1951. En effet, depuis le début de l'automne, elle vient de perdre une vingtaine de livres et se plaint de fatigue intense, de sudations et d'une température à 38 degrés. La toux est fréquente et l'expectoration riche en bacilles de Koch (Gaffky VI). Le cliché pulmonaire montre une infiltration du tiers supérieur du poumon droit, une géode sous-claviculaire du même côté et un processus fibreux apical à gauche. Une symptomatologie d'occlusion intestinale nécessite un transit qui confirme la présence d'un système adhérentiel au niveau de l'iléon; au lavement baryté, le caecum paraît fixé assez bas dans la fosse iliaque et le remplissage du colon ascendant est lent et douloureux. Six mois de traitement au cours desquels la malade reçoit 84 g de streptomycine, 2155 g de PAS et 1050 mg de rimifon, ont certes fait disparaître la plupart des troubles subjectifs, baisser la vitesse de sédimentation de 110-129 à 32-60 mm et le Gaffky à II, mais n'ont eu qu'une influence médiocre sur les lésions pulmonaires.

La cure est continuée au Pavillon de St-Loup du 4 juin au 20 octobre 1952. Un ictère par hépatite épidémique provoque une baisse de poids de 7,700 kg; l'état général s'aggrave, la caverne augmente de volume et il apparaît un essaimage bilatéral bronchogène que 9000 mg de rimifon n'ont pu éviter.

Examen clinique.

C'est donc une patiente très débilitée qui est hospitalisée pour la troisième fois le 20 octobre 1952. L'ictère est encore net, la réaction de Takata positive et l'icterus index atteint 100. Cependant les selles sont franchement brunes, les urines chargées mais sans éléments biliaires. La toux est fréquente, pénible; les expectorations sont purulentes (Gaffky VIII) et la souche de bacilles de Koch est fortement résistante *in vitro* à la streptomycine tandis qu'une faible proportion des colonies bacillaires est également résistante au rimifon (25. 11. 1952). Matité, râles consonnants de gros calibre et souffle amphorique forment les signes physiques caractérisant l'atteinte pulmonaire à droite; la radiographie concrétise l'importance des modifications structurales du parenchyme pulmonaire: creusement multicavitaire du tiers supérieur du poumon droit, opacification étendue et en éventail de la région hilare, couenne pleurale de la coupole, et à gauche quelques plages floconneuses et petite géode apicale. L'hippocratisme des doigts est noté pour la première fois, ainsi qu'une hypotension artérielle à 8/6 cm de Hg. La formule sanguine indique une anémie à 4.000.000 globules rouges, une leucocytose à 12.300 avec polynucléose. Vitesse de sédimentation globulaire à 12 et 20 mm en 1 et 2 heures. La cutiréaction est négative (anergie d'origine hépatique) ainsi que l'inoculation des urines au cobaye (11. 11. 52).

Traitement et évolution.

Conformément au résultat donné par le test de sensibilité, un traitement au rimifon seul est institué auquel sont adjoints la streptomycine dès le 6 novembre, à raison de 2 g par semaine, et le PAS au début du mois de mars 1953.

En bref, l'évolution du 20 octobre 1952 au 21 septembre 1953 est caractérisée par les faits suivants: la température, fébrile jusqu'à mi-novembre, devient subfébrile et même transitoirement afebrile au début de la cure de PAS; le poids passe de 48,500 à 46,300 kg à fin novembre, marque une reprise lente à 52,300 jusqu'à fin mai 1953 et reste stationnaire avant de baisser à nouveau à 49,700 kg le 11 septembre; le nombre des expectorations n'est guère modifié et se maintient à une moyenne journalière de 5 à 7; la vitesse de sédimentation s'accélère en général et atteint le maximum de 45-65 mm (5.2.53). Pendant cette longue période, les contrôles de laboratoire ont permis de déceler une chute de Gaffky à III (16.1.53) sans lendemain, la négativation de la réaction de Takata (23.3.53) et le retour rapide de l'icterus index à un taux normal (17.2.53). L'examen endoscopique montre l'intégrité de l'arbre bronchique.

Cependant, les lésions pulmonaires s'intensifient, le creusement cavitaire augmente d'étendue et de petites hémoptysies surviennent: cette aggravation est certainement due à l'inefficacité des antibacillaires puisque le test de juin 1953 signale une souche de BK résistante *in vitro* aux trois agents utilisés.

C'est donc sous de mauvais auspices et dans des conditions très désavantageuses et même périlleuses qu'a débuté, le 21 septembre 1953, le traitement cortisonique, alors que la malade venait de recevoir 87 g de streptomycine, 540 g de PAS, 7600 mg de rimifon et 54,200 mg de néohydrazide. Quelle a été l'influence de la cortisone? Plus subjectives qu'objectives. Certes la reprise rapide de l'appétit a été suivie d'une hausse de poids, la vitesse de sédimentation a baissé à 18-32 mm (23.12.) et la température est devenue afebrile. Mais les expectorations sont plus nombreuses et abondantes, sans modification notoire du Gaffky; la leucocytose se maintient entre 8.000 et 15.300 et le status pulmonaire est inchangé. Le 27 octobre 1953, la corticothérapie est abandonnée (dose totale de 5.400 mg); la patiente est maintenue sous administration alternée de streptomycine (24 g), de rimifon (19.400 mg) et de viomycine à partir du 17 novembre (14 g).

En résumé: tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive multicavitaire, prédominante à droite chez une femme de 47 ans. La collapsothérapie est impossible. Un traitement antibacillaire est institué malgré la présence d'une souche de BK résistante *in vitro* à la streptomycine et moyennement sensible au rimifon. Son efficacité thérapeutique est évidente: les lésions pulmonaires s'aggravent, la souche bacillaire devient également résistante au PAS et au rimifon. Après 11 mois, une cure de cortisone, du 21 septembre au 27 octobre 1953, est prescrite, qui suscite une amélioration subjective partielle et transitoire, et semble inhiber l'évolution fâcheuse de la tuberculose sans la faire rétrocéder. L'arrêt de la corticothérapie est suivi d'un retour au *statu quo ante*; l'examen clinique ne décèle ni dissémination ou flambée pulmonaire, ni réveil des foyers intestinaux ou annexiels.

DISCUSSION

Bien que soient négatifs dans ce cas les résultats d'une association de la cortisone aux antibacillaires, il est tentant d'en vouloir donner une explication et d'en tirer des renseignements:

1. La cortisone, sans posséder une action spécifique sur le bacille de Koch, peut à elle seule influencer favorablement l'état subjectif d'un patient.

2. Elle est cependant incapable de modifier le degré de sensibilité ou d'empêcher l'apparition d'une résistance du bacille de Koch aux antibacillaires, incapable aussi de renforcer l'action de ces derniers.

3. L'action spécifique des antibacillaires conserve son rôle de premier plan: la cortisone sans le soutien d'un antibacillaire efficace — le test de sensibilité a montré *in vitro* la résistance du bacille aux trois agents thérapeutiques utilisés — semble inopérante. L'inefficacité des antibacillaires, prouvée par le test de sensibilité, n'est pas une indication de la corticothérapie. Au contraire, nous estimons qu'il s'agit d'une contre-indication, même si notre patiente n'a pas connu de complications tuberculeuses pulmonaires ou de réveil d'anciens foyers (intestins, annexes).

OBSERVATION No 5. — H... Paul, 57 ans, ouvrier horloger.

L'affection spécifique semble avoir débuté en 1948 par une bronchite fébrile, accompagnée d'un amaigrissement important. Au printemps 1949, Monsieur H. tousse et expectore abondamment. Le contrôle radiographique indique la présence d'une tuberculose pulmonaire bilatérale, apicale, cavitaires et prédominante à gauche. Une première cure sanatoriale de près d'une année, au cours de laquelle l'entretien d'un pneumothorax droit est abandonné par suite d'adhérences multiples, n'apporte qu'une amélioration locale légère. L'aggravation consécutive à l'arrêt de la cure nécessite un traitement hospitalier du mois d'août au mois de décembre 1951. La bacilloscopie reste positive malgré l'administration de PAS, qui est interrompue pour une toxicodermie d'origine médicamenteuse. Au retour, l'état général médiocre et la fièvre dictent, dès fin mars 1952, l'arrêt de travail et une cure de rimifon.

Le patient est enfin admis en clinique médicale le 5 mai 1952. Durant le séjour, qui va se prolonger jusqu'au 11 septembre 1952, et sous l'influence de 55 g de streptomycine, 418 g de PAS et de 10.500 mg de rimifon, une amélioration se dessine: reprise d'appétit et de poids, chute de température, baisse de Gaffky de X à I et de la vitesse de sédimentation globulaire de 120-130 à 62 et 80 mm en 1 et 2 heures. Le refus des insufflations oblige à l'abandon d'un pneumopéritoine créé un mois plus tôt. Radiologiquement, on note la persistance des cavités apicales et la constitution d'une atelectase en bande, avec grosse rétraction du lobe supérieur gauche, partant du hile et remontant en direction de la clavicule.

La continuation de la cure de streptomycine et de rimifon au Pavillon de Mottex ne peut pas éviter, en janvier 1953, que se produise

une rechute fébrile avec toux et expectorations abondantes, dyspnée croissante, anorexie et perte de poids.

Examen clinique.

A son retour en clinique, le 5 mai 1953, Monsieur H. est dans un état cachectique et pèse 37,500 kg. Dyspnée au repos, température à 37,5 degrés. Le pouls est rapide et la tension artérielle humérale s'élève à 12/8 cm de Hg. Le processus tuberculeux marque une extension bronchogène vers la base gauche; les sommets sont très infiltrés par les lésions exsudatives, elles-mêmes centrées de chaque côté par une volumineuse spéléonque.

Traitement et évolution.

Le bilan établi après environ dix-sept semaines de traitement, pendant lesquelles furent associés successivement 22 g de streptomycine, 465 g de PAS et 26.100 mg de divers dérivés de l'acide isonicotinique, est franchement déficitaire malgré un début encourageant en ce qui concerne l'appétit et la reprise de poids. Le fait que la souche de BK (20.6.) est très fortement résistante à la streptomycine, faiblement inhibée par le PAS, mais normalement sensible au rimifon, n'est pas étranger à cet insuccès.

En effet le 23 août, date de l'application du traitement cortisonique, le patient est fébrile, somnolent et pèse 36,300 kg. La vitesse de sédimentation globulaire est encore très accélérée à 88-120 mm (7.8.), l'anémie normochrome se maintient et conserve sa monolymphopénie relative; le Gaffky oscille entre V et VIII et l'image pulmonaire n'est pas modifiée sinon par un agrandissement de la cavité apicale droite. Les expectorations journalières sont en moyenne supérieures à 45 avec des pointes à 200. La cure de cortisone, à raison de 100 mg par jour (dose totale de 3437,5 mg du 28. 8. au 14. 11. 53) a immédiatement l'influence bénéfique, que les observations précédentes avaient relatée, sur la température, l'appétit, la somnolence et l'augmentation du taux des formes mono-lymphocytaires. Les lésions de dissémination bronchogène de la base gauche et l'atélectase régressent notablement, ainsi que le nombre des expectorations. Cependant l'opacité est plus étendue au champ moyen, dans la région axillaire gauche (12.10.). Le contrôle de l'allergie tuberculinique par la réaction de Mantoux (21.10.) indique une absence d'inhibition de la part de la cortisone. La suppression de la corticothérapie voit s'accroître les symptômes morbides qui avaient justifié son emploi: le pronostic est donc très réservé et ni le rimifon, ni la viomycine ne paraissent plus capables de modifier ou de retarder l'évolution.

En résumé: l'apparition d'une souche de bacilles de Koch résistants chez un homme de 57 ans, dont la tuberculose pulmonaire bilatérale et cavaire évolue par poussées successives avec ou sans traitement antibacillaire, constitue de toute évidence une indication erronée à l'institution d'une thérapeutique par la cortisone. Sous cortisone cependant, il a été possible de constater simultanément une amélioration subjective aussi bien que locale, encore jamais enregistrée par l'action des seuls antimicrobiens, et la formation d'un nouveau foyer exsudatif à caractère non extensif. La réaction de Mantoux est restée positive. Dès l'arrêt de la corticothérapie, l'évolution reprend une marche qui paraît inexorable.

DISCUSSION

Les remarques que suggère cette observation sont, dans leur essence, consignées dans la discussion des observations précédentes et particulièrement de l'observation 4. Nous voudrions cependant y ajouter quelques constatations complémentaires:

1. A conditions égales, les lésions fraîches montrent une tendance régressive beaucoup plus intense que les lésions anciennes où le caractère fibreux prédomine.

2. La réaction de Mantoux est positive malgré l'administration de cortisone. La présence d'une allergie tuberculinique n'est pas assimilable à une meilleure défense de l'organisme face au bacille de Koch.

3. A côté d'une amélioration indubitable de l'image pulmonaire, un nouveau foyer tuberculeux surgit sous corticothérapie. Avant d'en rendre responsable la cortisone, il convient de rappeler que le bacille de Koch est ici résistant à la plupart des antibacillaires et qu'une semblable évolution n'est pas rare en présence des antibiotiques seuls et en l'absence de cortisone (*cf.* obs. 2 et 7).

4. Une action certaine est attribuable à la présence de cortisone; en effet, à l'arrêt de celle-ci, les symptômes morbides généraux et locaux connaissent rapidement un nouvel essor.

OBSERVATION No 6. — G... R., 32 ans, employé d'hôtel.

Depuis trois ou quatre ans Monsieur G. tousse et expectore fréquemment; il est gros fumeur et n'attache pas d'importance à ces symptômes. D'abord manœuvre dans le bâtiment, il est souvent exposé aux intempéries et, en juin 1953, une soudaine et solitaire poussée de température à 39 degrés va marquer le début et finalement la constitution d'une grave affection tuberculeuse. Le changement de profession ne suffit pas à faire céder l'asthénie. Toux et expectorations sont plus abondantes et accompagnées du cortège symptomatique habituel aux tuberculeux: anorexie, amaigrissement de 7 kg, sudations nocturnes. Il entre en clinique le 22 septembre 1953.

Examen clinique.

Longiligne, asthénique, à l'état cachectique. Les téguments et les muqueuses sont pâles; la peau est moite, souple. La température atteint 39,5 degrés.

Le patient se plaint de dyspnée d'effort. Le pouls est mou, rapide, et l'électrocardiogramme révèle une tachycardie sinusale et un bloc focal droit. La tension artérielle humérale s'élève à 10/6 cm de Hg. Les bruits du cœur sont purs. Toux sèche, quinteuse; expectorations

purulentes, parfois rosées (Gaffky IV). Les signes auscultatoires indiquent que les lésions exsudatives infiltrèrent les 2/3 inférieurs de la plage pulmonaire gauche et que l'apex est occupé par une importante géode, multiloculaire comme le montre le cliché radiographique. Langue rôtie, hyperémie pharyngée, hépatomégalie modérée. Mictions aisées et loges rénales souples. Il existe une anémie hypochrome à 3.550.000 globules rouges, une leucocytose à 18.400 avec lymphopénie relative. La vitesse de sédimentation est accélérée à 68-98 mm en 1 et 2 heures (24. 9.).

Traitement et évolution.

L'administration associée de streptomycine (40 g), de PAS (150 g) et de rimifon (10.500 mg) ne diminue pas la densité et la distribution des opacités mais stimule l'appétit et la reprise de poids; la température se maintient autour de 38 degrés; vitesse de sédimentation et leucocytose demeurent inchangées. Le Gaffky tombe à II. Le peu d'efficacité des antibacillaires et la crainte d'une résistance prochaine du bacille de Koch à leur égard nous ont incité à adjoindre la cortisone au traitement en cours à partir du 29 octobre 1953.

Il est prématuré de juger l'influence de cette association. Constatons cependant que la bacilloscopie est négative, la température afébrile, le poids à 52,500 kg, la vitesse de sédimentation de 19-33 mm. Des lésions bronchopneumoniques fraîches, il ne reste que quelques amas floconneux, épars, tandis que le creusement multicavitaire de l'apex est toujours aussi apparent. Telle est la situation au moment où nous relatons cette observation et le patient a déjà reçu 3465 mg de cortisone.

En résumé: tuberculose pulmonaire unilatérale gauche d'allure bronchopneumonique, probablement secondaire à une dissémination bronchogène à partir de multiples géodes apicales et d'évolution relativement récente chez un jeune homme de 32 ans.

L'adjonction précoce de la cortisone aux antibacillaires classiques, dont l'association est apparemment inefficace après un mois de traitement, provoque une importante amélioration subjective et la disparition rapide et presque complète des infiltrations de caractère exsudatif, sans remaniement notoire des images de spéléonque.

DISCUSSION

La cortisone agit spécifiquement sur les phénomènes généraux. Cette action n'est pas conditionnée par une influence sur le bacille de Koch, comme maints expérimentateurs l'ont montré, ni par des transformations au niveau des lésions inflammatoires et congestives. Preuves en soient le temps de latence extrêmement court précédant son apparition, alors que le tableau radiologique n'a encore subi aucune modification ou n'en subira pas, et sa persistance malgré l'évidence d'une aggravation. Sa pérennité enfin n'est que partiellement liée à une association aux antibacillaires — il est fréquent de constater une mise en veilleuse des phénomènes généraux même si le

test de sensibilité indique une résistance du bacille de Koch aux agents spécifiques et c'est déjà un lieu commun de souligner que la cortisone peut céder une évolution grave ou masquer l'apparition d'une affection nouvelle.

OBSERVATION No 7. — L... A., 51 ans, manœuvre.

Les antécédents familiaux et personnels ne révèlent aucun fait notoire. En mars 1949, cependant, après un séjour de plus de cinq semaines en clinique médicale, Monsieur L. subit une gastrectomie subtotale pour ulcère de la petite courbure. Une radiographie indique, en plus d'une affection broncho-pulmonaire aiguë consécutive à l'intervention, des opacités bien délimitées du sommet droit parlant en faveur d'un ancien processus bacillaire. Les troubles digestifs post-opératoires disparaissent, l'état général s'améliore et la reprise du travail est bien supportée.

Quatre ans plus tard, en février 1953, s'installent une asthénie progressive et une symptomatologie pulmonaire comportant de la toux et une expectoration muco-purulente abondante, de la dyspnée d'effort et des pleurodynies de la région scapulaire à gauche. Le poids a baissé de 63 à 45,800 kg. Entre en clinique le 16 juin 1953.

Examen clinique.

Etat de cachexie avancé; les téguments sont atrophiques et gardent le pli. Des œdèmes importants infiltrant les extrémités et quelques taches purpuriques sont signalées sur la face dorsale des mains et sur les avant-bras. Muqueuses pâles. La région sacrée présente une zone de décubitus. La température oscille entre 38,2 et 36,8 degrés.

Cyanose intense des lèvres et des extrémités; hippocratisme des doigts. Pouls impalpable aux pédieuses, mou aux fémorales, varie de 92 à 124 par minute. La tension artérielle humérale est basse à 11/6,5 cm de Hg. Les bruits du cœur sont assourdis et un léger souffle systolique est audible au foyer aortique. Le tracé électrocardiographique montre une tachycardie sinusale et un aplatissement de l'onde T en DI.

Dyspnée au repos, toux fréquente et sputum richement bacillifère (Gaffky VII). Les signes physiques indiquent l'importance et l'étendue des lésions: l'image pulmonaire (16. 6.) est celle d'une tuberculose bilatérale excavée, apicale, prédominante à gauche où la dissémination bronchogène opacifie partiellement le poumon; à gauche un PNO englobe la région domiale jusqu'à la partie haute de l'aisselle.

Langue rôtie et décapillée sur les bords; denture en mauvais état. Hyperémie pharyngée et agmydales cryptiques avec rétention caséuse à droite. Abdomen excavé, météorisé; manœuvre de Murphy positive. Absence d'hépto- et de splénomégalie.

Le patient souffre d'incontinence urinaire; les loges rénales sont souples. L'examen des urines révèle des traces d'albumine et le sédiment contient des leucocytes et de rares globules rouges.

Examen neurologique négatif. Péri-arthrite scapulo-humérale gauche. Maladie de Dupuytren.

La vitesse de sédimentation est de 58 et 86 mm en 1 et 2 heures. La formule sanguine dénote une anémie hypochrome à 3.280.000 globules rouges et 50 % d'hémoglobine; les globules blancs sont au nombre de 6.650 dont 5 % de neutrophiles non segmentés, 65 % de segmentés et 17 % de lymphocytes.

Traitement et évolution.

Malgré l'administration immédiate de grosses doses de streptomycine (41 g), de rimifon (9400 mg) et plus tard de PAS (75 g), les lésions pulmonaires augmentent d'étendue et un épanchement sanguinolent et stérile, apparaît dans la cavité pleurale. La réapparition du bleu de méthylène dans l'expectoration signe la communication broncho-pleurale. La température fébrile persiste et l'anorexie est totale. L'état cachectique s'accroît et, au bout de quatre semaines, la chute de poids atteint 4 kg.

La corticothérapie est alors instituée (18.7.); à la dose initiale de 100 mg par jour. Très rapidement, le malade recouvre l'appétit et reprend régulièrement du poids jusqu'à 51 kg; la tachycardie cède et la tension artérielle remonte de 9/6 à 11/8 cm de Hg. L'infiltration du champ moyen à droite et de la base gauche régresse; l'épanchement disparaît et le pneumothorax se résorbe. L'anémie se corrige. Dès le 10 août 1953, la bacilloscopie est négative. Ce résultat spectaculaire est confirmé par l'inoculation au cobaye (5.9.). Une interruption prématurée de la cure cortisonique, le 1^{er} novembre, est symptomatique de l'influence hormonale sur les troubles subjectifs: stabilisation du poids, retour à l'inappétence et à la température subfébrile, recrudescence de la fatigue, articulation scapulo-humérale sensible. Des douleurs gastriques à horaire typique font suspecter un ulcère peptique que ni le transit gastrique ni la gastroscopie ne parviennent à déceler. La cortisone est alors reprise le 12 décembre 1953 et son action continue à être favorable (dose totale jusqu'au 6 janvier 1954: 6694 mg).

En résumé: homme de 51 ans qui présente, à partir de lésions cicatricielles à l'apex pulmonaire droit et, quatre ans après une résection subtotale pour ulcère de la petite courbure, une tuberculose pulmonaire bilatérale cavitaire avec dissémination bronchogène et pneumothorax spontané.

La cortisone, devant l'incusssés des antimicrobiens, transforme rapidement le pronostic immédiat et l'évolution de l'affection.

DISCUSSION

Nous avons relaté ailleurs l'opinion de certains auteurs pour qui la cortisone seule ou associée aux antibacillaires favorise la multiplication du bacille de Koch comme le prouveraient les constatations

anatomo-pathologiques faites au laboratoire et en clinique, l'augmentation du nombre des expectorations et du nombre des bacilles de Koch sur les frottis. Quels sont nos résultats dans le cadre d'une association cortisone-antibacillaires et sont-ils conformes aux données précédentes?

Notre matériel de comparaison est restreint d'autant que 3 observations ne peuvent y figurer (obs. 1, 8 et 9), la première étant donné l'absence de bacilles, la deuxième et la troisième, le recul insuffisant pour justifier des examens de contrôle.

a) Trois fois l'expectoration diminue, elle tarit une fois, n'est pas modifiée une fois et augmente une fois.

b) Trois fois nous avons pu constater une négativation de la bacilloscopie, une fois une forte baisse et négativation passagère, une fois un résultat stationnaire et une fois une augmentation.

Il est notoire que les résultats favorables ont été enregistrés uniquement dans les cas dont l'anamnèse révèle l'apparition récente de l'affection tuberculeuse et qui réalisent ainsi deux conditions essentielles à l'efficacité de la corticothérapie: une sensibilité non altérée du bacille de Koch aux antibacillaires et la présence de lésions fraîches.

Seules les formes de tuberculose évoluant depuis longtemps et déjà soumises à des traitements ayant entraîné une résistance du bacille de Koch, donnent des résultats superposables à ceux signalés dans la littérature. Mais, à notre avis, ces formes de tuberculose sont une contre-indication à la cortisone.

OBSERVATION No 8.

A la suite du décès d'une sœur par tuberculose pulmonaire en 1943 et de l'atteinte de sa fille de 9 ans par la même affection, Madame P. accepte, en 1950, un examen médical. Le diagnostic, posé alors, est celui d'infiltration tuberculeuse biapicale, probablement cavitaires à droite. La bacilloscopie est positive. Auparavant la patiente avait été soignée en clinique médicale de décembre 1931 à février 1932 pour une pleurésie exsudative à droite; de 1945 à 1948, une importante perte de poids (environ 20 kg) avait apparu simultanément à de la toux et de l'expectoration.

A fin février 1950, après six semaines de cure, elle quitte brusquement le sanatorium et consulte vingt mois durant, divers homéopathes. L'asthénie plus intense, la toux et l'expectoration plus abondantes, les sueurs nocturnes, la perte de poids et surtout un état fébrile à 39 degrés caractérisent le tableau clinique lors du début du deuxième séjour en clinique médicale, le 13 février 1952. Les lésions infiltratives se sont encore étendues, le creusement cavitaires est plus apparent à gauche également. Anémie, leucocytose, vitesse de sédimenta-

tion accélérée signent l'importance de l'affection. Le 25 juin 1952, le traitement par la streptomycine (16 g), le PAS (223 g) et le rimifon (32.400 mg), complété par l'institution et l'entretien d'un pneumopéritoïne (21.2.52) ont une heureuse répercussion sur l'état subjectif de la patiente: appétit meilleur, augmentation de poids de 49,100 à 63,400 kg, sensation de bien-être. Mais la température reste subfébrile, la toux persiste, le Gaffky a peu diminué; par ailleurs, les lésions pulmonaires, si leur étendue paraît réduite par l'action mécanique du pneumopéritoïne, ne sont guère modifiées.

L'attitude de Madame P. rend impossible tout traitement suivi dans des conditions favorables. Ainsi la malade réclame, en septembre, l'abandon des insufflations. D'octobre 1952 à janvier 1953, elle reçoit 30 g de streptomycine et, de mars à mai 1953, elle est au sanatorium valaisan de Montana, puis au Pavillon de Mottex, où l'on note des signes d'intolérance à la streptomycine. Entre en clinique le 3 décembre 1953.

Traitement et évolution.

La connaissance des insuccès répétés de la thérapeutique classique autorisait, à notre avis, l'administration précoce de la cortisone (9.12.) en association avec la streptomycine (1 g par jour), le rimifon (300 mg par jour) et le PAS à partir du 19 décembre. Dès le jour suivant le début de la corticothérapie, la transformation est manifeste: de 38,6 la température vespérale tombe à 37,4 degrés au maximum, la tachycardie cède, le nombre des expectorations baisse de moitié et la courbe pondérale est régulièrement ascendante lors des contrôles ultérieurs. Le délai est encore trop court pour que nous ayons pu remarquer une action quelconque sur les lésions pulmonaires.

En résumé: tuberculose pulmonaire bilatérale et cavitaire à droite, diagnostiquée cliniquement en 1950, qui continue à évoluer malgré l'administration des antibacillaires et la création d'un pneumopéritoïne abandonné prématurément. Cette aggravation nous incite à instituer une thérapeutique cortisonique dont l'action immédiate sur les signes subjectifs est frappante.

DISCUSSION

Nous avons déjà relaté les conditions dans lesquelles la cortisone a joué, selon nos constatations, un rôle important comme adjuvant à la thérapeutique. A première vue, l'observation numéro 8 ne remplit pas ces conditions: il s'agit d'une tuberculose ancienne et déjà soumise à des traitements antibacillaires pour des poussées évolutives antérieures. Deuxièmement, trop de précipitation a présidé à l'application du traitement cortisonique avant même que nous ayons fait pratiquer un test de sensibilité. Il sera plus tard malaisé de dresser un bilan.

Relevons cependant, à l'actif de la cortisone, la transformation de l'état subjectif, la diminution du nombre des expectorations et l'amélioration de la courbe pondérale.

Monsieur G. est connu du service puisqu'il y a fait trois séjours pour des troubles digestifs, neurologiques et cardiovasculaires consécutifs à un éthyisme chronique.

A fin février 1953 s'installent une fatigue progressive et de l'anorexie avec perte de poids. Simultanément, le patient se plaint d'une petite toux sèche, puis productive et si incoercible qu'elle le réveille la nuit. La température n'a pas été contrôlée; cependant les frissons accompagnent fréquemment les sudations qui sont abondantes. La dyspnée s'accroît et, avec elle, apparaissent des douleurs rétro- et parasternales à gauche, à l'effort, qui irradient dans l'aisselle ou à l'apex pulmonaire et sont calmées par le repos. Entre en clinique le 25 novembre 1953.

Examen clinique.

Le teint est grisâtre et les lèvres sont cyanosées. La pilosité axillaire est réduite, l'amaigrissement important. Température subfébrile. Maladie de Dupuytren. Pouls régulier et rapide. Tension artérielle humérale à 11/6 cm Hg. Les bruits du cœur sont purs. L'examen des poumons indique une submatité des sommets et du tympanisme aux deux bases; les râles humides sont nombreux sur toute l'étendue de la plèvre pulmonaire gauche. Le cliché radiographique révèle une tuberculose cavitairé apicale à gauche avec dissémination bronchogène bilatérale prédominante à gauche. De ce côté, un épanchement oblitère le sinus costo-diaphragmatique, tandis qu'à droite la coupole est plate et le sinus émoussé. Le foie, indolore, dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. Rate percevable sur 4 cm. Circulation collatérale; pas de signe d'ascite. Aréflexie tendineuse, tremor digital, hyperalgésie des masses musculaires.

La vitesse de sédimentation globulaire est de 40-85 mm en 1 et 2 heures. La formule sanguine indique une anémie normochrome à 4.030.000 globules rouges; les globules blancs sont au nombre de 8.400 avec prédominance des neutrophiles et lymphopénie. Urée 0,25 g/l; protéides totaux 76 g/l; albumine 37 g/l; globulines 39 g/l. La réaction de Takata est négative, mais les réactions du formol-gel, du thymol et de la céphaline-cholestérol sont positives. Le sédiment urinaire ne contient que quelques leucocytes et des cristaux d'oxalate.

Traitement et évolution.

Cette observation manque du recul nécessaire. Nous la mentionnons parce que la corticothérapie, après l'insuccès des agents antibacillaires, a eu chez notre patient, à l'instar de tous nos autres sujets, la même action bienfaisante et rapide sur les signes morbides et subjectifs.

En résumé: tuberculose pulmonaire cavitairé à gauche (Gaffky VII) et dissémination bronchogène bilatérale. La cortisone supprime les symptômes subjectifs de l'affection, qui avaient résisté à l'action des antimicrobiens.

DISCUSSION

Pour l'instant, cette observation ne sollicite, par ses résultats comparables à ceux de l'observation précédente, aucune remarque particulière. En revanche, elle s'en écarte sur un point important: la corticothérapie opère ici sur des lésions d'évolution récente et soumises pour la première fois et depuis peu au traitement antibacillaire. Si les prémices sont justes, le résultat devrait être favorable. Mais quel sera l'influence de l'éthylisme chronique et comment l'estimer?

Nous avons été frappés précédemment par la rapidité d'assèchement; sous cortisone, d'un exsudat pleural résistant aux agents spécifiques et à la ponction (obs. numéro 7). Peut-être, cette observation pourra-t-elle nous en apporter une confirmation intéressante.

CONCLUSIONS

L'influence néfaste de la cortisone et de l'ACTH sur la tuberculose humaine est connue grâce aux nombreuses publications et mises en garde. Cependant l'examen objectif des faits n'autorise pas à accepter sans restriction le veto trop hâtivement posé contre l'usage de ces médicaments.

Le fait expérimental le moins contesté est certainement celui d'une action anti-inflammatoire de l'ACTH et de la cortisone qui semble se manifester essentiellement au niveau de l'endothélium vasculaire et des éléments cellulaires. Le problème de la réactivation et de l'extension lésionnelle, de la dissémination bacillaire par les hormones, n'a pas trouvé, sur le plan des recherches de laboratoire, de solution univoque. Nos connaissances imprécises sur l'immunité tuberculeuse donnent libre cours à toutes les hypothèses sur le mode d'action supposée de l'ACTH et de la cortisone en rapport avec le développement des processus immunologiques. En tous cas, les modifications de l'allergie tuberculinique, acceptée par les uns et niées par les autres, n'implique pas nécessairement une perte d'immunité. Par ailleurs, la très faible proportion des complications chez la masse des sujets traités et porteurs de lésions muettes ou ignorées infirme bien des craintes. Ainsi les données actuelles de l'expérimentation s'accordent mal avec la clinique chaque fois que celle-ci a utilisé sciemment les hormones comme adjuvants de la thérapeutique anti-bacillaire.

Si aucune voix ne s'est élevée pour bannir inconditionnellement l'usage de l'ACTH et de la cortisone, il n'est pas douteux que de nombreux auteurs se sont posé la question de savoir si l'administration des antibacillaires n'avait pas une indication formelle chaque fois qu'une cure hormonale plus ou moins prolongée était instituée. Nous pensons que la thérapeutique prophylactique est sans valeur comme le prouve, en dehors de l'hormonothérapie, l'apparition des complications spécifiques les plus diverses pendant ou après streptomycino- ou chimiothérapie. D'autre part, les complications qui surviennent durant ou à la suite du traitement hormonal, sont susceptibles de réagir favorablement aux agents anti-tuberculeux. Dans l'état

actuel de nos connaissances et en présence d'une tuberculose avérée mais stabilisée, ces mêmes agents sont une nécessité.

Les 9 observations qui font l'objet de ce travail, comprennent 2 tuberculoses pulmonaires miliaires (dont l'une s'est secondairement excavée et a perforé sous traitement hormonal) et 7 tuberculoses pulmonaires cavitaires uni- ou bilatérales (stade III de la classification de Ranke). Les indications pour l'utilisation de la cortisone, que nous avons préférée à l'ACTH pour des raisons pratiques, ont été fournies par une toxicodermie grave d'origine médicamenteuse (obs. 1) et par l'état général alarmant de tuberculeux dont les lésions ne réagissaient pas ou continuaient à évoluer malgré les antibacillaires. Nous en tirons les renseignements suivants :

1. Tous les sujets ont réagi favorablement à l'administration de la cortisone, les signes subjectifs étant influencés en premier lieu et de manière constante pour autant que n'intervienne pas un arrêt prématuré de la corticothérapie.

2. Les améliorations les plus convaincantes ont été obtenues lorsque le traitement antibacillaire était instauré pour la première fois; les lésions typiquement exsudatives et fraîches, de dissémination hémotogène ou bronchogène, se résorbent de façon spectaculaire tandis que les lésions à caractère fibreux prédominant sont peu ou pas influencées par la cortisone.

Cependant même les cas ont bénéficié de cette association, chez lesquels une résistance plus ou moins totale a pu être déterminée *in vitro* à un ou plusieurs agents thérapeutiques. Ce fait infirme donc l'hypothèse d'un effet inhibiteur de la cortisone (et de l'ACTH) sur l'action des antibacillaires ou celle d'une influence sur le bacille de Koch puisque celui-ci, comme avant l'usage des hormones, voit sa sensibilité se modifier à l'égard des antimicrobiens.

3. Aucune dissémination hémotogène n'a été enregistrée.

4. La sensibilité à la tuberculine n'est pas altérée par la cortisone.

Si les résultats immédiats nous paraissent très encourageants en ce qui concerne le pronostic *quo ad vitam* et l'aspect évolutif des lésions, le recul manque pour porter un jugement sur la valeur éloignée d'une telle association. Elle est non seulement utile mais indiquée dès que l'état intoxiqué du patient subsiste ou que l'affection ne régresse pas ou s'aggrave malgré la thérapeutique antibacillaire. Son application doit être prolongée aussi longtemps qu'une réduction de la posologie du traitement spécifique est impossible en raison de l'évolution locale. Enfin, elle ne saurait nous faire oublier les indications de la collapsothérapie et de la chirurgie.

En résumé, l'opposition généralement manifestée à l'égard de l'association de l'ACTH et de la cortisone à la streptomycine et aux agents chimiques complémentaires, comme adjuvants dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, n'est plus justifiée.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTOPOL W. — Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 73, 262-265, févr. 1950.
- APPEL S. B., FULTON L. A. et ORR K. D. — Observations on essentially normal young men treated with ACTH and cortisone. II. Effects on tuberculin, Dick, and Schick tests. *U. S. Armed forces M. J.* 3, 373-384, mars 1952.
- ARBESMAN C. E., NETER E. et BERTRAM L. F. — The effect of ACTH and cortisone on certain immunologic mechanisms including reserved anaphylaxis. *J. Allergy* 22, 340-349, juill. 1951.
- ARONSON J. D. — The fluctuation of the tuberculin reaction in different geographic areas and its relationship to resistance. *Am. Rev. Tuberc.* 63, 121-139, févr. 1951.
- BACOS J. M. et SMITH D. T. — The effect of corticotropin (ACTH), dihydrostreptomycin, and corticotropin-dihydrostreptomycin on experimental bovine tuberculosis in the rabbit.
- BALLABIO C. B., BONOMO E. et SALA G. — The effect of cortisone on tuberculin reaction of guinea pigs infected with attenuated tuberculosis (Aurobacterial Tuberculous Complex). *Bull. Schw. Akad. Med. Wiss.* 8, 213, févr. 1952.
- BANGHAM A. D. — The effect of cortisone on wound healing. *Brit. J. Exp. Path.* 32, 77-84, avril 1951.
- BARBER M. et DELAUNAY A. — Effet du plasma prélevé chez des cobayes traités par la cortisone sur des cultures *in vitro* de fibroblastes et de macrophages. *Ann. Inst. Pasteur, Paris* 87, 193-205, août 1951.
- BARNARD C. — Tuberculous meningitis: cortisone treatment as an adjunct to the antibiotics. The effect on the clinical features and the cerebrospinal fluid. *South African Medical J.* 27, 219-220, 14 mars 1953.
- BAUDOT J., DELAUDE A., ARLET J. et MOREAU G. — Valeur de la streptomycine associée à la cortisone ou à l'ACTH sur la tuberculose expérimentale du cobaye. *Rev. Tuberc.* 17, 254-260, 1953.
- BENDITT E. P., SCHILLER S., WONG H. et DORFMAN A. — Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 782-784, déc. 1950.
- BERLIN B. S., JOHNSON C., HAWK W. D. et LAWRENCE A. G. — The occurrence of bacteremia and death in cortisone treated mice. *J. Lab. a. Clin. Med.* 40, 82-89, juill. 1952.
- BERNARD E. et KREIS B. — Action de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse. *Rev. de la Tub.* 15, 802-808, sept. 1951.

- BERTHONG N., RICH A. R. et GRIFFITH P. C. — A study of the effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) upon experimental cardiovascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 86, 131-140, mars 1950.
- BETHOUX L. et DESCHAMPS J. — Recto-colite ulcéro-hémorragique grave traitée avec succès par l'ACTH. Apparition d'une pleurésie séro-fibrineuse cinquante jours après l'arrêt du traitement. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris* 68, 601-604, 23 mai 1952.
- BICKEL G. — Les cures prolongées de cortisone. *Schweiz. med. Wchschr.* 83, 1151-1156, 28 nov. 1953.
- BLOCH R. G., VENNESLAND K. et GURNEY C. — The effect of cortisone on tuberculosis in the guinea pigs. *J. Lab. a. Clin. Med.* 39, 133-147, juill. 1951.
- BLOOM W. L., CUMMINGS M. M. et MICHAEL M. Jr. — Macrophage content of oil induced peritoneal exudate in rats and rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 171-172, oct. 1950.
- BOGEN E., NETZER S. et SALKIN D. — Adreno-cortico-tropic and Adreno-cortico-genic hormones in tuberculosis. In transactions of the 10th conference on the chemotherapy of tuberculosis (Streptomycin conference), Veterans administration, Area Office, Atlanta, Ga. and Central Office, Washington, D. C. 251-258, janv. 1951.
- BROSIUS W. L., WOODRUFF C. E. — Disseminated tuberculosis following therapy with ACTH. Medical radiography and photography, Rochester, N. Y. 29, 55-57, 1953.
- BROWNE J. S. L. — «Discussion» in proceeding of the second clinical ACTH conference. Vol. II. Therapeutics. John R. Mote, M. D. Editor. The Blakiston Company. New York-Philadelphia-Toronto, 369-370, 1951.
- BUNN P. et DROBECK B. — Use of rabbit eye as a tissue to study tuberculosis. III. Effect of adrenal hormones upon course of disease and upon certain immunologic responses. *Am. Rev. Tuberc.* 66, 175-187, août 1952.
- CANDELORO R. — Pericoli da ACTH e cortisone. su due casi di malattia tubercolare insorta durante trattamento di ACTH. *Rassegna Med. Milano* 29, 219-220, oct. 1952.
- CANETTI G. et SAENZ A. — Action de la streptomycine sur l'allergie produite par les bacilles tuberculeux vivants et morts. *Ann. Inst. Pasteur, Paris* 79, 95-99, juill. 1950.
- CAPON A. W. — ACTH, Cortisone and Tuberculosis. *Canad. Med. Assoc. J.* 67, 46-48, juill. 1952.
- CATHALA J. — Développement d'une granulie chez un enfant de 4 ans traité par cortisone pour recto-colite quelques jours après arrêt de traitement. *Semaine d. hôp. Paris* 28, 1735, 2 juin 1952.
- CHASE J. H., WHITE A. et DOUGHERTY T. F. — The enhancement of circulation antibody concentration by adrenal cortical hormones. *J. Immunol.* 52, 101-112, févr. 1946.
- COMDEN N. et NETZER S. — Effect of ACTH on pulmonary tuberculosis in patients treated for rheumatoid arthritis. Transactions of the 10th Conference on the chemotherapy of tuberculosis (Streptomycin conference), Veterans administration, Area office Atlanta, Ga. and central office, Washington D. C. 269, janv. 1951.
- CORPER H. J. et COHN M. L. — Hyaluronidase in tuberculosis. *Am. Rev. tuberc.* 63, 108-115, janv. 1951.

- COSTE F., BASSET G. et DELAUNAY A. — Sur l'effet anti-inflammatoire de la cortisone. *Compte rend. soc. biol. Paris* 145, 89-92, janv. 1951.
- COSTE F., PIERRE-BOURGEOIS, GALMICHE P., VIC-DUPONT, MOLLON R. H., NAHEL et BLATRIC C. — Action de la cortisone et de l'ACTH: a) sur la tuberculose expérimentale du cobaye; b) sur l'allergie tuberculinique de l'homme et du cobaye. *Rev. de la tuberc.* 15, 698-704, 1951.
- COSTE F., PIERRE-BOURGEOIS, GALMICHE P. et VIC-DUPONT. — A propos de deux cas de traitement par la cortisone et l'ACTH chez des malades tuberculeux. *Rev. de la tuberc.* 15, 809-812, 1951.
- COSTE F., PIGUET B., GALMICHE P. et CAYLA J. — Cortisone, ACTH et infections. *Ann. de Méd., Paris* 52, 747-802, 1951.
- CREPEA S. B., MAGNIN C. E. et SEASTONE C. V. — Effect of ACTH and cortisone on phagocytosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 77, 704-706, août 1951.
- CRISP L. H., WEIGLER R. R., MAYER L. D. — Effect of adrenal cortex in allergy. I. Effect on experimental hypersensitivity. *J. Allergy* 23, 541-549, nov. 1952.
- CUMMINGS M. M., DRUMMOND M. C., MICHAEL M. Jr. et BLOOM W. L. — The influence of cortisone on artificially induced peritoneal exudates. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 90, 185-191, mars 1952.
- CUMMINGS M. M., HUDGINS P. C. — The influence of cortisone on tuberculin shock in the guinea pig. *Dis. Chest.* 22, 289-292, sept. 1952.
- CUMMINGS M. M., HUDGINS P. C., WHORTON M. C. et SHELDON W. H. — The influence of cortisone and streptomycin on experimental tuberculosis in the albino rat. *Am. Rev. Tuberc.* 65, 596-602, mai 1952.
- CURRAN R. C. — The effect of cortisone on the reaction of the mouse peritoneum to quartz. *Brit. J. Exper. Path.* 33, 82-86, févr. 1952.
- D'ARCY HART P. et REES R. J. W. — Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse. *Lancet* 2, 391-395, 23 sept. 1950.
- DAVIDSON A. G., FOX L. et GOLD J. J. — Appearance of miliary tuberculosis following therapy with ACTH and cortisone in a case of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* 38, 852-862, avril 1953.
- DELALOYE L. et FAVEZ G. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la cortisone et la streptomycine associées. *J. méd. de Leysin* 37, 149-152, janv.-févr. 1953.
- DELAUNAY A. — La notion du terrain en microbiologie à la lumière des découvertes récentes. II. La cortisone mérite-t-elle d'être considérée comme un agent pro-infectieux? *Presse méd.* 59, 1455-1458, 7 nov. 1951.
- DERBES V. J., DENT J. H., WEAVER N. K. et VAUGHAN D. D. — Response of tuberculin skin test to ACTH and cortisone in tuberculous guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 423-426, nov. 1950.
- DEWS P. B. et CODE C. F. — Anaphylactic reactions and concentrations of antibody in rats and rabbits: effect of adrenalectomy and of administration of cortisone. *J. Immunol.* 70, 199-206, mars 1953.
- DOERNER A. A., NAEGELE C. P., REGAN F. D. et CAMERON G. F. — The development of tuberculous meningitis following cortisone therapy. *Am. Rev. Tuberc.* 64, 564-571, nov. 1951.

- DOUGHERTY T. F. et SCHNEEBLI G. L. — Role of cortisone in regulation of inflammation. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 854-859, déc. 1950.
- DOUGHERTY T. F. et WHITE A. — An evaluation of alterations produced in lymphoid tissue by pituitary-adrenal cortical secretion. *J. Lab. a. Clin. Med.* 32, 584-605, juin 1947.
- DOUMER F., LORRIAUX A., STEENHOUVER B. et RAZEMON J. P. — Tuberculose intestinale méconnue aggravée par l'ACTH. *Sem. d. hôp. de Paris* 28, 2439, 10-14 août 1952.
- DUBOIS E. L., COMMONS R. R., STARR P., STEIN C. S. et MORRISON R. — Corticotropin and cortisone treatment for systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.* 11, 995-1002, juill. 1952.
- DUCOMMUN P. et MACH R. S. — L'action de l'ACTH sur les adhérences dues à l'injection de talc dans la cavité péritonéale des rats. *Semaine d. hôp. de Paris* 26, 3170-3172, 2 sept. 1950.
- DWORETZKY M., CODE C. F. et HIGGINS G. M. — Effect of cortisone and ACTH on eosinophils and anaphylactic shock in guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 201-206, oct. 1950.
- EBERT R. H. — *In vivo* observations on the effect of cortisone on experimental tuberculosis, using the rabbit ear chamber technique. *Am. Rev. Tuberc.* 65, 64-74, janv. 1952.
- EBERT R. H. et BARCLAY W. R. — Changes in connective tissue reaction induced by cortisone. *Ann. Int. Med.* 37, 506-518, sept. 1952.
- EBERT R. H. et WISSLER R. W. — *In vivo* observations of the effects of cortisone on the vascular reaction to large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique. *J. Lab. a. Clin. Med.* 38, 497-510, oct. 1951.
- ENGBAEC H. C., FRIIS T. et TEILUM G. — Effect of cortisone on the tuberculous infection in mice and guinea-pigs. *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 31, 317-324, 1952.
- EISEN H. N., MAYER M. M., MOORE D. H., TARR R. R. et STOERK H. C. — Failure of adrenal cortical activity to influence circulating Antibodies and gamma globulin. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 65, 301-306, juin 1947.
- FAGRAEUS A. — Role of ACTH and cortisone in resistance and immunity. *Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl.* No 93, 20-28, juin 1952.
- FAVEZ G. — L'influence de la corticotropine (ACTH) et de la cortisone sur le développement de la tuberculose. *Méd. et Hygiène* 12, 1^{er} janvier 1954.
- FISCHEL E. E. — The relationship of adrenal cortical activity to immune responses. *Bull. Acad. Med.* 26, 255-260, avril 1950.
- FISCHEL E. E., STOERK H. C. et BJORNEBOE M. — Failure of cortisone to affect rate of disappearance of antibody protein. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 77, 111-114, mai 1951.
- FORESTIER J., CERTONCINY A., JACQUELINE F. et SAINT-MARC J. — Etude du comportement des rhumatismes chroniques soumis à la cortisone. *Rev. du rhum.* 18, 167-176, avril 1951.
- FORMAN C., SEIFTER J. et EHRLICH W. E. — Effects of salicylates and other drugs on experimental serum disease. *Allergy* 20, 273-285, juill. 1949.

- FORTIER C. et FAVEZ G. — Nouvelles conceptions sur la pathogénie et le traitement du processus tuberculeux. *Schweiz. med. Wchschr.* 82, 953-954, 20 sept. 1952.
- FRED L., LEVIN M. H., RIVO J. B. et BARRET T. F. — Development of active pulmonary tuberculosis during ACTH and cortisone therapy. *J. A. M. A.* 147, 242-246, 15 sept. 1951.
- FREEMAN S., FERSHING J., WANG C. C. et SMITH C. C. — The effect of ACTH on patients with pulmonary tuberculosis. *J. Lab. a. Clin. Med.* 36, 820-821, nov. 1950.
- FRIEDLAENDER S. et FRIEDLAENDER A. S. — The effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on histamine intoxication and anaphylaxis in the guinea pig. *Allergy* 21, 303-309, juill. 1950.
- GALDSTON M., WEISENFELD S., BENJAMIN B. et ROSENBLUTH M. B. — Effect of ACTH in chronic lung disease. A study of five patients. *Am. Int. Med.* 10, 166-181, févr. 1951.
- GELL P. G. H. et HINDE I. T. — The effect of cortisone on the histology of the tuberculin reaction. *Bull. schweiz. Akad. d. med. Wissensch.* 8, 200-202, févr. 1952.
- GERMUTH F. G. Jr. — The mechanism of action of cortisone in experimental hypersensitivity. II. Hypersensitivity of the serum sickness type. Plates 1 and 2. *J. Exper. Med.* 98, 1-12, 1 juill. 1953.
- GERMUTH F. G. Jr., NEDZEL G. A., OTTINGER B. et OYAMA J. — Anatomic and histologic changes in rabbits with experimental hypersensitivity treated with compound E and ACTH. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 76, 177-182, janv. 1951.
- GERMUTH F. G. Jr. et OTTINGER B. — Effect of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) and of ACTH on Arthus reaction and antibody formation in the rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 74, 815-823, août 1950.
- GIANSIRACUSA J. E., ROPES M. W., KULKA J. P. et BAUER W. — The natural course of rheumatoid arthritis and the changes induced by ACTH. *Am. J. Med.* 10, 419-438, avril 1951.
- GLASER R. J., BERRY J. B., LOEB L. H., WOOD W. B. — The effect of cortisone in streptococcal lymphadenitis and pneumonia. *J. Lab. a. Clin. Med.* 38, 363-373, sept. 1951.
- GRAY W. D., PEDRICK L. et WINNE R. — Effect of cortisone on anaphylactic response of guinea pig ileum. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 78, 679-683, déc. 1951.
- GREVIN J., CHENEBAULT J., DELANOE G., HERVIEUX J. et LE PAPE J. — A propos d'une primo-infection tuberculeuse d'allure sévère, survenue au cours du traitement par la cortisone, d'une cardite rhumatismale. *Semaine d. hôp. de Paris* 29, 445-448, 6 févr. 1953.
- HAHN E. O., HOUSER H. B., RAMMELKAMP C. H. Jr., DENNY F. W. et WANNAMAKER L. W. — Effect of cortisone on acute streptococcal infections and poststreptococcal complications. *J. Clin. Investigation* 30, 274-281, mars 1951.
- HARRIS S. et HARRIS T. N. — Effect of cortisone on some reactions of hypersensitivity in laboratory animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 74, 186-189, mai 1950.
- HARRIS-JONES J. N. et PEIN N. K. — Disseminated lupus erythematosus complicated by miliary tuberculosis during cortisone therapy. *Lancet* 2, 115-116, juill. 1952.

- HARVIER P., COSTE F., TURIAF J., DELABRE F., BASSET G. et CARAMANIAN. — Le traitement par l'ACTH des états de mal asthmatique grave. *J. fr. méd. chir. thorac.* 5, 164-174, 1951.
- HEDINGER C. — Miliartuberkulose bei Cushingschem syndrom. *Schweiz. Med. Wchschr.* 82, 1053-1055, 11 oct. 1952.
- HENCH P. S., KENDALL F. C., SLOCUMB G. H. et POLLEY H. F. — Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: a study in clinical physiology. *Arch. Int. Med.* 85, 545-666, avril 1950.
- HERBERT P. H. et DE VRIES J. A. — The administration of adreno-corticotrophic hormone to normal human subjects. The effect of the leucocytes in the blood and on circulating antibody levels. *Endocrinology* 44, 259-273, mars 1949.
- HILLS A. G., FORSHAM P. H. et FINCH C. A. — Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adreno-corticotrophic hormone (ACTH) in man. *Blood* 3, 755-768, juill. 1948.
- HOENE R., COUTU L., HORAVA A., PROCOPIO J., ROBERT A. et SALGADO E. — Influence of ACTH on anaphylactic shock in guinea pigs. *J. Allergy* 23, 343-351, juill. 1952.
- HOIGNE R., KOLLER F. et STORCK H. — Die Beeinflussung des experimentellen Schwartzman-Phänomens durch ACTH. *Bull. Schweiz. Akad. d. med. Wissensch.* 8, 134-137, févr. 1952.
- HOLLANDER J. L. — «Discussion» in proceedings of the second clinical ACTH Conference. Vol. II. Therapeutics. John R. Mote, M.D. Edit. The Blakiston Company New York-Philadelphia-Toronto, p. 371, 1951.
- HULBERT N. G. — Miliary tuberculosis in a case of acute disseminated lupus erythematosus treated with ACTH. *Proc. Roy. Soc. Med.* 45, 167-168, avril 1952.
- HUMPHREY J. H. — The effect of cortisone upon some experimental hypersensitivity reactions. *Brit. J. Exper. Path.* 32, 274-283, juin 1951.
- JANBON M. et BERTRAND L. — Tuberculoses aiguës (méningée et adénosplénique) au cours du traitement hormonal par ACTH de deux leucoses lymphoblastiques. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris* 68, 499-508, avril 1952.
- JOERGENSEN J. B. et RINGSTED J. — Inoculation of tubercle bacilli into cortisone treated guinea pigs. An Attempt at improving the routine diagnosis of tuberculosis. *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 32, 465-467, 1953.
- JULIEN-MARIE et CRUCIANI C. — Cortisone et ACTH en pédiatrie. *Presse méd.* 60, 829-834, 4 juin 1952.
- KARLSON A. G. et GAINER J. H. — The influence of cortisone on experimental tuberculosis of guinea pigs. *Dis of Chest.* 20, 469-481, nov. 1951.
- KARLSON A. G. et GAINER J. H. — Failure of cortisone to affect the therapeutic activity of streptomycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 27, 465-471, nov. 1952.
- KASS E. H. et FINLAND M. — The role of adrenal steroids in infection and immunity. *New England J. Med.* 244, 464-470, mars 1951.

- KASS E. H., INGBAR S. H., LUNDGREN M. M. et FINLAND M. — The effect of ATCH and cortisone on pneumococcal and influenza viral infections in the white mouse. *J. Lab. Clin. Med.* 37, 780-788, mai 1951.
- KING E. Q., JOHNSON J. B., BATTEN G. S. et HENRY W. L. — Tuberculosis following cortisone therapy: report of a case of rapidly progressive pulmonary tuberculosis following cortisone therapy for rheumatoid arthritis. *J. A. M. A.* 147, 238-241, sept. 1951.
- KINSELL L. W. — The clinical application of pituitary adrenocorticotrophic and adrenal steroid hormones. *Ann. Int. Med.* 35, 615-651, sept. 1951.
- KLEINSCHMIDT R. F. et JOHNSON J. M. — Miliary tuberculosis in a cortisone treated patient; case report with autopsy. *Arch. Int. Med.* 35, 694-702, sept. 1951.
- KLIGMAN A. M., BALDRIDGE G. D., REBELL G. et PILLSBURY D. M. — The effect of cortisone on the pathologic responses of guinea pigs infected cutaneously with fungi, viruses and bacteria. *J. Lab. a. Clin. Med.* 37, 615-620, avril 1951.
- LANDAU S. W., NELSON W. A. et GAY L. N. — The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone on histamine reactions and anaphylactic reactions in guinea pigs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 88, 395-401, mai 1951.
- LEGER J., LEITH W. et ROSE B. — Effect of adrenocorticotrophic hormone on anaphylaxis in the guinea pig. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 69, 465-467, déc. 1948.
- LE MAISTRE C. A. et TOMPSETT R. — The evolution of tuberculous lesions in the guinea pig during administration of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or cortisone. *Am. Rev. Tuberc.* 64, 295-306, sept. 1951.
- LE MAISTRE C. A., TOMPSETT R., MUSCHENHEIM C., MOORE J. A. et Mc DERMOTT W. — Effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in patients with tuberculosis. *J. Clin. Investigation* 30, 445-456, mai 1951.
- LESICA S. et TENCONI M. — Cortisone, tiosemicarbazone, isonicotilidrazide nella tubercolosi sperimentale della cavia. *Gior. ital. della tubercolosi* 7, 69-79, mars-avril 1953.
- LEWIS L. A. et PAGE I. H. — Method of assaying steroid and adrenal extracts for protective action against toxic material (typhoid vaccine). *J. Lab. a. Clin. Med.* 31, 1325-1329, déc. 1946.
- LICHTWITZ A., DE SEZE S., THIERY G., HIOCO D. et DELAVILLE M. — Stéroïdes hormonaux et réactions inflammatoires. *Semaine d. hôp. de Paris* 27, 3337-3354, 14 nov. 1951.
- LÖFFLER W. — Morbus Addison, The pulm. chron. dupl. sup. The genitalis (Epididymitis - Op. Prostatitis, Vesiculitis). *Helvet. med. acta* 19, 336-337, oct. 1952.
- LONG J. B. et FAVOUR C. B. — The ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 87, 186-202, sept. 1950.
- LONG D. A. et MILES A. A. — Opposite actions of thyroid and adrenal hormones in allergic hypersensitivity. *Lancet* 1, 492-495, mars 1950.
- LOOSLI C. G., HULL R. B., BERLIN B. S. et ALEXANDER E. R. — The influence of ACTH on the course of experimental influenza virus type A infection. *J. Lab. a. Clin. Med.* 36, 956-957, déc. 1950.

- LURIE M. B., ZAPPASODI P., DANNENBERG A. M. Jr. et LYNCH E. C. — Symposium on cortisone and ACTH. Constitutional factors in resistance to infection: the effect of cortisone on the pathogenesis of tuberculosis. Tr. Nat. Tuberc. Ass. 47, 47-53, 1951.
- McINTYRE J. H. et LOVELL-SMITH J. B. — Addison's disease complicating the treatment of rheumatoid arthritis with ACTH. New Zealand M. J. 51, 234-235, août 1952.
- MACH R. S. — Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et la cortisone. Schweiz. med. Wchnschr. 81, 155-162, févr. 1951.
- MAGAREY F. R. et GOUGH J. — The effect of cortisone on the reaction to quartz in the peritoneal cavity. Brit. J. Exper. Path. 33, 76-81, févr. 1952.
- MAGAREY F. R. et GOUGH J. — The effect of cortisone on experimental intraperitoneal silicotic nodules. Brit. J. Exper. Path. 33, 510-512, oct. 1952.
- MALKIEL S. — The influence of ACTH and cortisone on histamine and anaphylactic shock in the guinea pig. J. Immunol. 66, 379-384, mars 1951.
- MANCINI R. E., SACERDOTE DE LUSTIG E. — Action de la desoxycorticostérone et de la cortisone sur les mucoprotéines des fibroblastes cultivés *in vitro*. C. rend. soc. biol. Paris 145, 1722-1724, nov. 1951.
- MARCUS S. et DONALDSON D. M. — Suppression of the Schwartzman phenomenon by adrenocorticotrophic hormone and cortisone; quantitative aspects. J. Immunol. 69, 101-108, juill. 1952.
- MARTIN S. P., PIERCE C. H., MIDDLEBROOK G. et DUBOS R. J. — The effect of tubercle bacilli on the polymorphonuclear leucocytes of normal animals. J. Allergy 91, 381-392, avril 1950.
- McKEOWN F. — Study of the effect of cortisone in experimental serum disease. Brit. J. Exper. Path. 33, 25-26, févr. 1952.
- MEYER A. H., KINSELL L. W. et PARSONS R. J. — Combined corticotropin (ACTH), Paraaminosalicylic acid and streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 66, 542-547, nov. 1952.
- MICHAEL M. Jr., CUMMINGS M. M. et BLOOM W. L. — Course of experimental tuberculosis in the albino rat as influenced by cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 75, 613-616, nov. 1950.
- MINET J., LINQUETTE, GOUEMAND et MARTIN. — Effets symptomatiques remarquables de la cortisone dans un cas de péricardite tuberculeuse. Presse méd. 59, 1137, 25 août 1951.
- MIRICK G. S. — The effect of adrenocorticotrophic hormone and cortisone on antibody production in human being. J. Clin. Investigation 29, 836, juin 1950.
- MOLOMUT N., SPAIN D. M. et HABER A. — The effect of cortisone on the spleen in mice. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 73, 416, mars 1950.
- MOLOMUT M. et SPAIN D. M. — Notes: effect of a minimal dose of cortisone combined with a subeffective dose of dihydrostreptomycin on experimental guinea pig tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 67, 101-102, janv. 1953.
- MOON V. H., TERSHAKOVIC G. A. — Influence of cortisone upon acute inflammation. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 79, 63-65, janv. 1952.

- MOYER A. W., JERVIS G. A., BLACK J., KOPROWSKI H. et CÔX H. R. — Action of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in experimental allergic encephalomyelitis of the guinea pig. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 387-390, nov. 1950.
- NELSON C. T., FOX C. L. Jr. et FREEMAN E. B. — Inhibitory effect of cortisone on anaphylaxis in the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 75, 181-183, oct. 1950.
- OSGOOD C. K. et FAVOUR C. B. — The effect of adrenocorticotrophic hormone on inflammation due to tuberculin hypersensitivity and turpentine and on circulating antibody levels. *J. Exper. Med.* 94, 415-430, nov. 1951.
- PACKALEN T. — The effect of cortisone, adrenocorticotrophic hormone and other depressors of tissue reactions upon non-specific hyperergic reactions in tuberculous guinea pigs. *Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl.* 93, 63-71, juin 1952.
- PARAF J., ZIVY P., DESBORDES J., BORY J. et ROSENBERG E. — Sur trois nouvelles méthodes adjuvantes du traitement des méningites tuberculeuses chroniques. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris* 68, 118-123, 18 janv. 1952.
- PERLA D. et MARMORSTON J. — Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology* 27, 367-374, sept. 1940.
- PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT, MOLLON R. et BLATRIX C. — Action de la cortisone et de l'ACTH sur le cobaye et le lapin non tuberculisés. *Rev. de la tuberc.* 16, 908-911, 1952.
- PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT, MOLLON R. et BLATRIX C. — Action de la cortisone et de l'ACTH sur le cobaye et le lapin tuberculisés. *Rev. de la tuberc.* 16, 912-918, 1952.
- PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT et NAHEL M. — Variation de l'allergie tuberculinique sous l'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la tuberculose expérimentale de l'animal et en clinique humaine. *Rev. de la tuberc.* 16, 919-928, 1952.
- PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT, SOURDAT P. et BLATRIX C. — L'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la tuberculose en clinique humaine. *Rev. de la tuberc.* 16, 929-939, 1952.
- PIRART J. — Granulie développée chez un patient atteint de polyscro-site rhumatismale traité à la cortisone. *Acta clin. belg.* 8, 63-70, janv. et févr. 1953.
- POLEMANN G. — Zur Wirkung des Cortison auf das experimentelle Quarzgranulom der Maus. *Arch. Dermat. u. Syph. Berlin* 193, 257-266, 1951.
- POLICARD A. et TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Influence de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) sur la dissémination dans l'organisme des particules introduites dans le péritoine. *Compte rend. Acad. Sc. Paris* 232, 1888-1890, 21 mai 1951.
- POPP C. G., OTTOSEN P. et BRASHER C. A. — Cortisone and pulmonary tuberculosis. *J. A.M.A* 147, 241-242, sept. 1951.
- QUIRING F., PERLIA C. et NICOLE G. — ACTH-Cortison und Tuberkulose. *Helvet. med. acta* 20, 346-351, nov. 1953.

- RAGAN C., GROKOST A. W. et BOOTS R. H. — Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 7, 741-750, déc. 1949.
- RAGAN C., HOWES E. L., PLOTZ C. M., MEYER C. et BLUNT J. W. — Effect of cortisone on production of granulation tissue in the rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 72, 718-721, déc. 1949.
- RAGAZZINI F. — Rilievi differenziali nell' evoluzione della tubercolosi sperimentale della cavia trattata con cortisone, con streptomycina et con cortisone-streptomycina in associazione. *Riv. clin. pediat.* 50, 451-469, juill. 1952.
- REINMUTH O. M. et SMITH D. T. — Symposium on cortisone and ACTH: the effect of ACTH on pneumonia induced with tuberculin in the lungs of sensitized rabbits. *Tr. Nat. Tuberc. A.* 47, 34-40, 1951.
- REISS F. et CAROLINE L. — The influence of ACTH and cortisone upon experimental achorion quinckeanum infection and upon anaphylaxis in guinea pigs. *J. J. Invest. Dermat.* 19, 365-371, nov. 1952.
- RINGERTZ N., FAGRAEUS A. et BERGLUND K. — On the action of cortisone on the thymus and lymph nodes in mice. *Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl.* 93, 44-51, juin 1952.
- ROSSI R. et BARTOLOZZI G. — Le modificazioni indotte dal cortisone della reazione tubercolinica. *Riv. clin. pediat.* 50, 433-450, juill. 1952.
- SALASSA R. M., SPRAGUE R. G., POWER M. H., MASON H. L. et MATHIESON D. R. — Metabolic observations on the effects of cortisone in two patients with Addison's disease. *J. Lab. a. Clin. Med.* 36, 983, déc. 1950.
- SAULNIER G. et BONENFANT J. L. — Tuberculose aiguë au cours d'une leucémie aiguë traitée à l'ACTH (avec autopsie). *Laval méd.* 16, 1337-1345, déc. 1951.
- SAUNDERS R. H. Jr. et ADAMS F. — Changes in circulating leukocytes following the administration of adrenal cortex extract (ACE) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in infectious mononucleosis and chronic lymphatic leukemia. *Blood* 5, 732-741, août 1950.
- SAYERS G. et SAYERS M. A. — Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress. *Endocrinology* 40, 265-273, avril 1947.
- SEIFTER J., BAEDER D. H. et REGANY A. J. — Influence of hyaluronidase and steroids on permeability of synovial membrane. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 72, 277-282, nov. 1949.
- SEIFTER J., EHRLICH W. E., BEGANY A. J. et WARREN G. H. — Effects of cortisone, hyaluronidase, desoxycorticosterone and artisona on experimental serum disease in rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 337-342, 1950.
- SHANE S. J., CLOWATER R. A. et RILEY C. — The treatment of tuberculous meningitis with cortisone and streptomycin. *Canad. M. A. J.* 67, 13-15, juill. 1952.
- SHANE S. J. et RILEY C. — Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *New England J. M.* 249, 829-834, 19 nov. 1953.
- SHAPIRO R., TAYLOR B. et TAUBENHAUS M. — Local effects of cortisone on granulation tissue and the role of denervation and ischemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 76, 854-857, avril 1951.

- SHELDON W. H., CUMMINGS M. M. et EVANS L. D. — Failure of ACTH or cortisone to suppress tuberculin skin reactions in tuberculous guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 75, 616-618, nov. 1950.
- SHERMAN W. B. — Cortisone, ACTH and the allergic reaction. *Practitioner*, Londres 170, 347-354, avril 1953.
- SIGUIER F., ZARA, WELTI J. J., SEBAOUN J. et ORCEL. — Broncho-pneumonie tuberculeuse terminale et atrophie gastrique succédant au traitement par la cortisone d'une lupo-érythémato-viscéríte maligne. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris* 67, 930-938, juin 1951.
- SOFFER L. J. et BAEDER R. — Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus. Results of long-term use. *J. A. M. A.* 149 1002-1008, juill. 1952.
- SOFFER L. J., SCHWARTZMAN G., SCHNEIERSON S. S. et GABRILOVE J. L. Inhibition of the Schwartzman phenomenon by adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the adenohypophysis. *Science* 11, 303-304, mars 1950.
- SOLOTOROVSKY M., GREGORY F. J. et STOERK H. C. — Loss of protection by vaccination following cortisone treatment in mice with experimentally induced tuberculosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 76, 286-288, févr. 1951.
- SPAIN D. M. — Symposium on cortisone and ACTH: studies on the effect of cortisone on the guinea pigs resistance to tuberculosis. *Tr. Nat. Tuberc. A.* 47, 41-46, 1951.
- SPAIN D. M. et MOLOMUT N. — Effects of cortisone on the development of tuberculous lesions in guinea pigs and on their modifications by streptomycin therapy. *Am. rev. tuberc.* 62, 337-344, oct. 1950.
- SPAIN D. M., MOLOMUT N. et HABER A. — Biological studies on cortisone in mice. *Science* 112, 335-337, sept. 1950.
- SPAIN D. M., MOLOMUT N. et HABER A. — Studies of the cortisone effects on the inflammatory response. I. Alterations of the histopathology of chemically induced inflammation. *J. Lab. a. Clin. Med.* 39, 383-389, mars 1952.
- STETSON C. A. et GOOD R. A. — Studies on the mechanism of the Schwartzman phenomenon. *J. Exper. Med.* 93, 49-63, janv. 1951.
- STOLLERMAN G. H., RUBIN S. J. et POLTZ C. M. — Effect of cortisone on passively induced skin hypersensitivity in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 76, 261-265, févr. 1951.
- SWEDBERG B., DAHLSTROM G. et LUFT R. — The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on experimental tuberculosis in mice; preliminary report. *Acta endocrinologica* 6, 215-220, 1951.
- TAUBENHAUS M. et AMROMIN G. D. — The effects of the hypophysis, thyroid, sex steroids, and the adrenal cortex upon granulation tissue. *J. Lab. a. Clin. Med.* 36, 7-18, juill. 1950.
- THATCHER J. S., HOUGHTON B. C. et ZIEGLER C. H. — Effect of adrenalectomy and adrenal cortical hormone upon the formation of antibodies. *Endocrinology* 43, 440-447, déc. 1948.
- THOMAS L. et GOOD R. A. — The effect of cortisone on the Schwartzman reaction; the production of lesions resembling the dermal and generalised Schwartzman reactions by a single injection of bacterial toxin in cortisone-treated rabbits. *J. Exper. Med.* 95, 409-428, avril 1952.

- THORN G. W., FORSHAM P. H., FRAWLEY T. F., HILL S. R. Jr., ROCHE M., STAEHELIN D. et WILSON D. L. — The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *New England J. M.* 242, 783-793, mai 1950; 824-834, mai 1950; 865-872, juin 1950.
- THORN G. W. — «Discussion» in Mote J. R.: *Proceeding of the second clinical ACTH conference*, The Blakiston Co, 2, 370-371, New York 1951.
- TRAUT E. F. et ELLMAN J. — Exacerbation of tuberculosis during treatment with cortisone. *J. A. M. A.* 149, 1214, juill. 1952.
- TURIAF J. — ACTH, cortisone et tuberculose. *Suppl. Rev. Praticien* 4, 133-137, sept.-oct. 1951.
- UEHLINGER E. et SIEBENMANN R. — Der Einfluss von Cortison auf die Tuberkulinreaktion und auf das Arthus-Phänomen. *Bull. schweiz. Akad. d. med. Wissensch.* 8, 203-212, févr. 1952.
- VALENTI S. — Broncopolmonite tubercolare bilaterale diffusa insorta in artropatico curato con cortisone. *Lotta contro la tubercolosi*, Roma 23, 376-380, mai-juin 1953.
- VALENTINE W. N., CRADDOCK C. G. et LAWRENCE J. S. — Relation of adrenal cortical hormone to lymphoid tissue and lymphocytes. *Blood* 3, 729-754, juill. 1948.
- VINNER H. J., EVANS W. E. D. — Experimental tuberculosis in cortisone treated guinea pigs. *Tubercle*, London 33, 239-242, août 1952.
- VOLLMER H. — The local effect of cortisone on the tuberculin reaction. *J. Pediat.* 39, 23-31, juill. 1951.
- WALKER B. — Miliary tuberculosis in a case of acute disseminated lupus erythematosus treated with ACTH. *Brit. M. J.* 2, 1076-1078, nov. 1952.
- WALLNER L., THOMPSON J. R. et LICHTENSTEIN M. R. — Clinical and histopathologic study of the effect of cortisone and corticotropin on tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 66, 161-174, août 1952.
- WEIMER H. E., BOAK R. A., BOGEN E., DRUSCH H. E., MILLER J. N., MOSHIN J. R. et CARPENTER C. M. — Comparative effects of corticotropin and cortisone on experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 68, 31-41, juill. 1953.
- WINBLAD S. et JOHNSON S. — Comparison between the effect of cortisone and sodium salicylate on the tissue of the rabbit's spleen. *Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl.* 93, 52-59, juin 1952.
- WOODS A. C. — Cortisone in ocular tuberculosis. *Am. J. Ophth.* 34, 912-913, juin 1951.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
------------------------	---

CHAPITRE I.

MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES

I. Action lymphocytolytique	6
II. Action sur l'inflammation	8
A) Action antifibroblastique	8
B) Action phagocytaire	10
C) Action sur la perméabilité vasculaire	11
III. Action protectrice contre le choc et les réponses allergiques anaphylactiques	13
A) Phénomène d'Arthus	13
B) Phénomène de Schwartzmann	13
C) Choc anaphylactique	14
D) Maladie sérique	15

CHAPITRE II.

ACTH, CORTISONE ET TUBERCULOSE

A) Effet sur le bacille de Koch <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	16
B) Effet sur l'activité thérapeutique de la streptomycine	17
C) Effet sur l'allergie tuberculinique	18
I. ACTH et cortisone <i>in loco</i>	18
II. ACTH et cortisone administrées par voie parentérale chez l'animal	19
A) Avant l'infection tuberculeuse	19
B) Dès l'établissement de l'allergie	20
C) Une fois l'allergie établie	20
D) Une fois l'allergie établie et en présence de streptomycine	21
III. L'ACTH et cortisone chez l'homme	22
A) Tuberculose active à manifestations cliniques	22
B) Tuberculose latente révélée par l'allergie	23
C) Influence sur l'évolution de la tuberculose expérimentale	24
1. Sans streptomycine	24
2. Avec streptomycine	27

1) Apparition d'une tuberculose pendant le traitement hormonal	30
2) Influence de l'ACTH et de la cortisone sur l'évolution de la tuberculose humaine avec ou sans traitement antibacillaire	34

CHAPITRE III.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation numéro 1	41
Observation numéro 2	43
Observation numéro 3	48
Observation numéro 4	52
Observation numéro 5	55
Observation numéro 6	57
Observation numéro 7	59
Observation numéro 8	61
Observation numéro 9	63

CONCLUSIONS	65
-----------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	69
-------------------------	----

